

**В. А. БАКУЛЕВ
Н. П. БЕЛЬСКАЯ
В. С. БЕРСЕНЕВА**

ОСНОВЫ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Учебное пособие

Министерство образования и науки Российской Федерации
Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б. Н. Ельцина

ОСНОВЫ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*Рекомендовано методическим советом
Уральского федерального университета в качестве **учебного пособия**
для студентов, обучающихся по направлениям
240700 – Биотехнология, 240100 – Химическая технология,
специальностям 240401 – Химическая технология
органических веществ, 02.00.03 – Органическая химия,
05.17.04 – Технология органических веществ*

Екатеринбург
Издательство Уральского университета
2014

УДК 539.143.43(175.8)
ББК 22.383.я73
Б19

Рецензенты:

д-р хим. наук, ведущий научный сотрудник института органического синтеза
УрО РАН *Г. Л. Левит*;
канд. хим. наук, доц. кафедры химии Уральской государственной сельскохозяйственной академии *Г. П. Андронникова*

Научный редактор – канд. хим. наук, доц. кафедры технологии органического синтеза УрФУ *О. С. Ельцов*

Бакулев, В. А.

Б19 Основы научного исследования: учебное пособие / В. А. Бакулев, Н. П. Бельская, В. С. Берсенева. – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 2014. – 64 с.

ISBN 978-5-7996-1118-7

В учебном пособии рассматриваются вопросы методологии научного исследования, планирования синтеза сложных соединений, применения спектральных методов при исследовании строения органических соединений. Учебное пособие предназначено для самостоятельной подготовки студентов, обучающихся по специальностям 240401 – Химическая технология органических веществ и направления 240700 – Биотехнология, магистрантов направления 240100 – Химическая технология и 240700 – Биотехнология, а также в качестве пособия для аспирантов специальностей 02.00.03 – Органическая химия и 05.17.04 – Технология органических веществ.

Библиогр.: 15 назв. Рис. 7. Табл. 12.

УДК 539.143.43(175.8)
ББК 22.383.я73

ISBN 978-5-7996-1118-7

© Уральский федеральный
университет, 2014

Оглавление

Введение.....	4
Методологические основы научного исследования.....	4
Фундаментальные и прикладные исследования	4
Объективные и субъективные причины проведения научных исследований.....	7
Научный метод.....	9
Чтение и реферирование литературы по химии.....	11
Справочники и реферативные журналы	12
<i>Общие справочники и энциклопедии</i>	<i>12</i>
<i>Справочники по неорганической, аналитической и физической химии</i>	<i>12</i>
<i>Справочники по органической химии</i>	<i>12</i>
<i>Реферативные журналы.....</i>	<i>12</i>
<i>База структурного поиска REAXYS.....</i>	<i>13</i>
Синтетические методы в органической химии. Планирование синтеза соединений сложной структуры	14
Основные понятия ретросинтетического анализа	16
План синтеза.....	22
Мощные реакции	22
Спектральные методы исследования структуры органических соединений.....	27
Масс-спектрометрия.....	27
<i>Основы масс-спектрометрии, основные элементы масс-спектрометров.....</i>	<i>27</i>
<i>Масс-спектр (электронный удар)</i>	<i>31</i>
Спектроскопические методы исследования структуры органических соединений	35
<i>ИК-спектроскопия.....</i>	<i>36</i>
<i>Спектроскопия в УФ- и видимой области</i>	<i>41</i>
<i>Спектроскопия ядерного магнитного резонанса</i>	<i>46</i>
<i>Химический сдвиг</i>	<i>48</i>
<i>Спин-спиновое взаимодействие.....</i>	<i>50</i>
<i>ЯМР на ядрах ^1H</i>	<i>51</i>
<i>Спектроскопия ЯМР ^{13}C</i>	<i>56</i>
<i>Спектроскопия ЯМР ^{19}F</i>	<i>58</i>
Список рекомендуемой литературы	61

Введение

Курс «Основы научного исследования» (ОНИЛ) в той или иной степени связан со следующими учебными дисциплинами: органической химией, физической химией, философией. Знание основ методологии научного исследования, планирования многостадийных синтезов, физико-химических методов, применяемых для идентификации строения органических соединений, а также умение работать с литературными источниками и поисковыми системами поможет студентам в научных исследованиях в области органической химии. Этот курс имеет значение и для прикладных научных исследований и, что не менее важно, для практической деятельности инженера-технолога в области основного и тонкого органического синтеза.

Методологические основы научного исследования

Фундаментальные и прикладные исследования

Научные исследования можно условно разделить на две группы: *фундаментальные и прикладные*.

Фундаментальная наука решает проблемы общего характера как теоретическими, так и экспериментальными методами. Не нужно отождествлять фундаментальную и теоретическую науку, хотя, как правило, они совпадают. Существуют примеры теоретических исследований, которые имеют прикладное значение. Например, расчет соединений с наиболее высокой биологической активностью в определенной серии химических соединений. Правда, при этом результаты выходят за рамки прикладного исследования, так как могут иметь значение для смежных областей.

Такие понятия, как ароматичность, перициклические реакции, правила Зайцева, правила электрофильного замещения в ароматическом ряду, нуклеофильное замещение водорода, метод конкурирующих реакций и многие другие возникли в результате теоретических и экспериментальных фундаментальных исследований и лежат в основе целых разделов органической химии.

Главная «польза» фундаментального исследования та же, что и у розы, песни или прекрасного пейзажа – прежде всего они доставляют нам удовольствие. Каждое научное открытие выявляет новую

грань в гармонии Природы для нашего пассивного наслаждения. Но наука не только «зрелищный вид спорта»: ученый активно участвует в раскрытии прекрасного. Этот тип деятельности – единственный из всех, доступных человеческому разуму, – наиболее близок к процессу творчества. Чем в большей степени исследование понятно и практично, тем ближе оно к уже известной нам обыденности.

Таким образом, как ни парадоксально, знания о самых отвлеченных и самых непрактичных явлениях оказываются самыми перспективными для получения новых фундаментальных данных и ведут нас к новым вершинам науки. Но на это нужно время и, как правило, немалое. Фундаментальные исследования становятся полезными и остаются таковыми на более длительное время, чем прикладные. Ряд ученых настаивает на том, что фундаментальные исследования должны вестись в духе «искусство ради искусства» и их практическая значимость не должна подлежать оценке. Отстаивая эту точку зрения, они ссылаются на то, что даже наиболее недоступное для понимания исследование может, в конце концов, дать практические результаты. Каковы бы ни были их сознательные мотивы, многие ученые обладают искренним желанием быть полезными обществу. Вот почему даже среди тех, кто занимается фундаментальными исследованиями, не ожидая от них никакого практического выхода, лишь немногие полностью лишены надежды, то их открытия смогут помочь людям избавиться от страданий и достичь счастья. Одной из наиболее важных причин такого желания является потребность в одобрении.

Прикладная наука – это решение какого-то частного, узкого вопроса, решение которого имеет практическое значение. Примеры прикладных исследований – это разработка методов синтеза веществ, обладающих практически полезными свойствами: катализаторов, лекарств, пестицидов.

Фундаментальная наука – это поиск истины, научная дискуссия, постановка проблемы, признание, научный авторитет. Прикладная наука – это прибыль, деньги, хозрасчет.

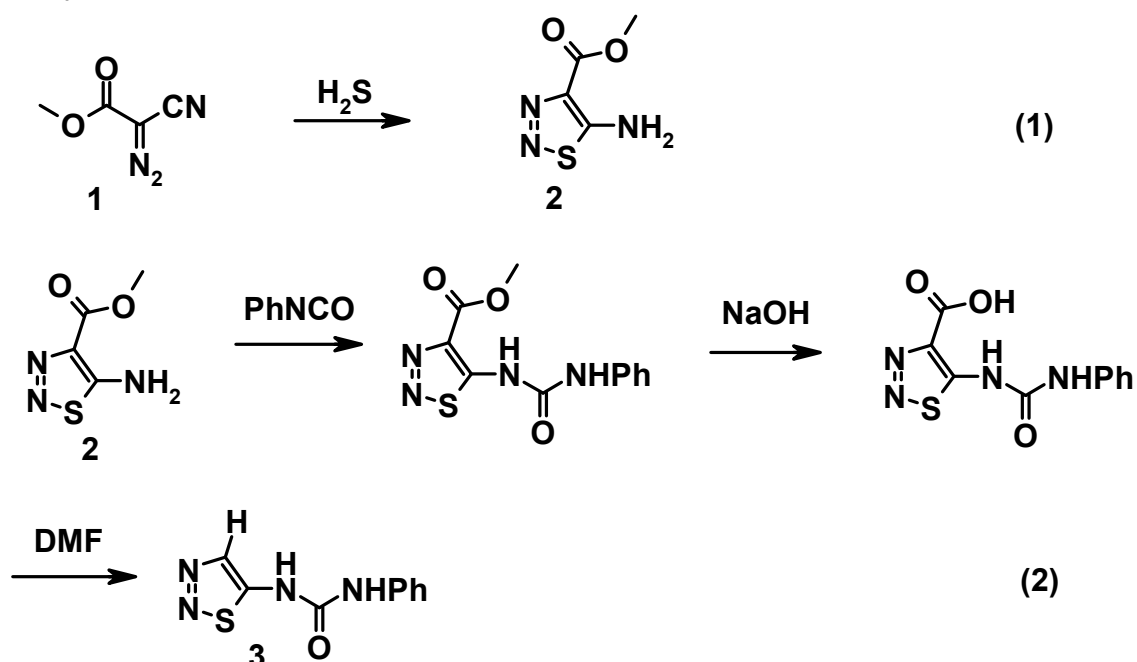
Граница между прикладными и фундаментальными исследованиями условна. При решении узкого, практического вопроса иногда возникает решение фундаментальной задачи. Бывает и обратная ситуация, когда установленная закономерность позволяет решить прикладную задачу.

Особенности исследований в области органической химии заключаются в тесном переплетении фундаментальных и прикладных исследований.

Так, правила сохранения орбитальной симметрии являются венцом органической химии. В их создании участвовали физик-теоретик Р. Гофман и выдающийся экспериментатор Р. Вудворд. Обобщение экспериментальных работ Вудворда, таких как синтез витамина В₁, имели не меньшее значение, чем теоретическая работа Гофмана. Использование правил Вудворда–Гофмана позволяет в настоящее время решать множество прикладных задач. Синтез витаминов, антибиотиков, биологически активных соединений, имеющих сложную структуру, можно прогнозировать при использовании этих правил.

Наглядным является пример научных исследований, проводимых на кафедре технологии органического синтеза.

Изучая химические свойства производных диазоацетонитрила 1, мы обнаружили новую химическую реакцию. Продукт реакции 2 может быть использован в синтезе высокоэффективного дефолианта хлопчатника (вызывает раскрытие коробочки и опадения листьев) 3 по следующей схеме:



Уравнение (1) описывает новую химическую реакцию получения 5-амино-1,2,3-тиадиазолов и относится к фундаментальным исследованиям. Публикация этих результатов в научном журнале вызвала интерес химиков-технологов, и на основе новой реакции была разработана технология получения высокоэффективного дефолианта хлопчатника. Таким образом, исследования, иллюстрацией которых

является уравнение (2), относятся к прикладным, поскольку имеют практическое значение.

Только при тесном сотрудничестве ученых, занимающихся прикладными и фундаментальными исследованиями, возможен прогресс в развитии техники и производства.

Есть даже термин – технические науки. В нашей стране по органической химии ученые могут защищать диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук и доктора технических наук.

Нелегко объяснить, почему люди хотят заниматься научной работой, руководствуясь при этом различными мотивами. Есть «ученые», работающие ради денег, власти и общественного положения, но для достижения всего этого существует гораздо более надежные пути. Подлинными учеными редко движут подобные мотивы.

В наши дни научные достижения приносят немалое признание, а ученые нуждаются в периодическом одобрительном «похлопывании по плечу», точно так же, как и все простые смертные, хотя они, по тем или иным причинам не очень-то склонны в этом сознаваться.

И. П. Павлов считал науку именно тем орудием, которое способно спасти человечество от бедствий, болезней и нищеты. Быть может, этот нравственный мотив способен сегодня поддерживать ученого в его изнурительном труде больше, чем любые другие побуждения. Во всяком случае, в наше время особенно важно культивировать в деятельности ученых нравственное начало.

Объективные и субъективные причины проведения научных исследований

Можно выделить объективные и субъективные причины проведения научных исследований.

К объективным причинам относится развитие техники, которое ставит перед наукой новые нерешенные проблемы и вопросы.

Наверняка студентам в большей степени интересен вопрос, почему люди хотят заниматься наукой? Советуем прочитать книгу Д. Уотсона «Двойная спираль», которая доступна в интернете. В этой книге нобелевский лауреат Джон Уотсон в увлекательной манере рассказывает, как совершалось открытие века – открытие строения дезоксирибонуклеиновой кислоты и механизма синтеза белка с ее участием.

Ганс Селье, автор теории стресса, в своей книге «От мечты к открытию» выделяет основные мотивы, под воздействием которых человек, обладающий квалификацией, добивается успехов на научном поприще:

- бескорыстная любовь к Природе и Правде;
- восхищение красотой закономерности;
- простое любопытство;
- желание приносить пользу;
- потребность в одобрении;
- ореол успеха;
- боязнь скуки.

Характеристики, представляющиеся наиболее важными для научной деятельности: любознательность, основанная на воображении, проницательность, способность к критическим оценкам, абсолютная честность, хорошая память, терпение, доброе здоровье, щедрость и прочее.

С нашей точки зрения бесчисленные умственные и физические качества, присущие ученому как таковому, могут быть приблизительно классифицированы по шести важнейшим категориям:

- энтузиазм и настойчивость;
- оригинальность, которая предполагает независимость мышления, воображение, интуицию, одаренность;
- интеллект, то есть логика, память, опыт, способность к концентрации внимания, абстрагированию;
- этика, а именно честность перед самим собой;
- контакт с природой (наблюдательность, технические навыки);
- контакт с людьми (понимание себя и других, совместимость с окружающими людьми, способность организовать группы, убеждать других и прислушиваться к их аргументам).

На вопрос, «какое из качеств наиболее важно?» ответить совсем не просто.

В рамках, обусловленных научной средой и предметом изучения, успех может в той или в иной степени зависеть от технических навыков ученого, его дара наблюдения или способности взаимодействовать с коллегами. Но вне зависимости от области интересов или социальных условий работы ученого ему необходимы и другие качества. Любая попытка расположить эти качества по степени важности была бы произ-

вольной, но не подлежит сомнению, что самым редким даром является оригинальность личности ученого и его мышления.

В приведенном списке на первом месте стоит энтузиазм, поскольку без мотивации к исследовательской работе остальные качества лишаются смысла. Впрочем, на практике недостаток энтузиазма редко составляет проблему: лень весьма необычна среди ученых. Что же касается оригинальности, то здесь справедливо обратное. Независимость мышления, инициатива, воображение, интуиция и одаренность, — главные проявления оригинальности в науке — являются, несомненно, самыми редкими качествами, характерными для научной элиты. Просто удивительно, до какой степени одно это качество может компенсировать недостаток всех остальных.

В общем и целом оригинальные мыслители особенно чувствительны к однообразию. Одаренный воображением ум стремится лететь от открытия к открытию и возмущается, когда его постоянно «приземляет» необходимость проверять свой маршрут посредством скрупулезных измерений. Считается, что одной из характерных черт исключительной одаренности является редкое сочетание яркого воображения и щепетильного внимания к деталям при объективной проверке идей.

Особенно необходимо отметить такую черту ученого как устойчивость к неудачам и настойчивость в достижении цели. Осуществляя многостадийный синтез, перебирая несколько вариантов и не достигая результата, хочется бросить задуманное и начать заниматься другим направлением. Зачастую дополнительным мотивом достижения цели являются слова из песни Владимира Высоцкого: «Другие придут, сменив уют на риск и невероятный труд, пройдут тобой не пройденный маршрут». Ни временные неудачи, ни однообразие скрупулезных проверок не должны сломить нашего упорства, если конечная цель, на наш взгляд, стоит того.

Научный метод

В заключительной части раздела нам хотелось бы напомнить, что мы понимаем под научным методом исследования.

Это ряд приемов, процедур, которые используются в процессе приобретения знаний и которые основываются на следующем:

- 1) распознавание и четкое формулирование проблемы;
- 2) сбор данных посредством наблюдения и, насколько это возможно, эксперимента;
- 3) формулирование гипотез посредством логических рассуждений;
- 4) проверка гипотез.

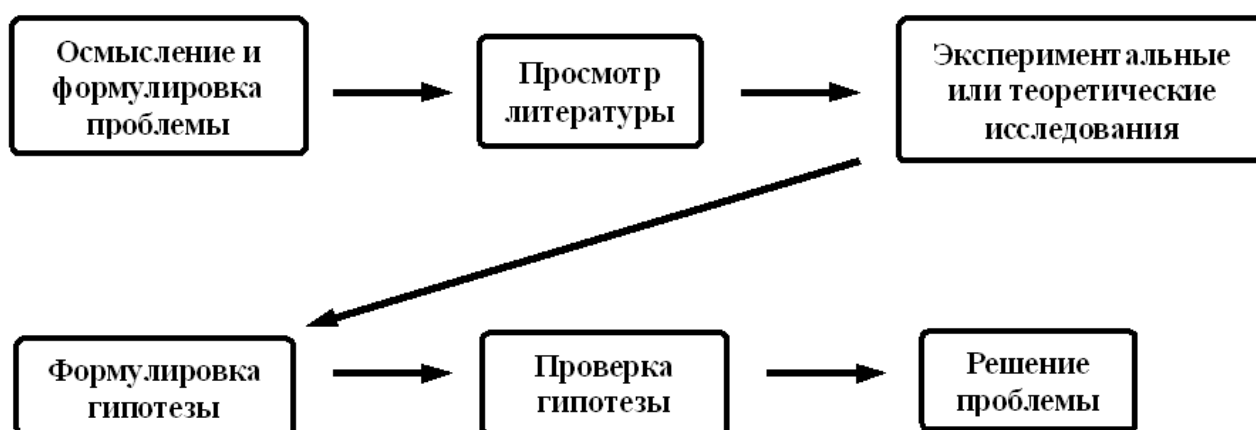
Этот подход используется в различных науках: физике, биологии, химии и др.

Следует сделать замечание. Конкретный ученый включается в эту цепочку не обязательно с первого шага. Например, работая в прикладной области, синтезируя биологически активные вещества, проделав большое количество опытов, сделав анализ результатов, исследователь осознает и формулирует проблему для фундаментальной науки.

Молодой ученый, выпускник университета, приходит в исследовательскую группу и начинает работу уже с определенной стадии исследования. Но он должен знать всю схему и периодически к ней возвращаться.

Достигнуть успеха можно лишь обладая высокой квалификацией. Поэтому для успешной научной работы необходим прочный фундамент знаний математики, физики, органической химии и других смежных дисциплин.

Любое исследование начинается с формулирования проблемы исследования. План проведения научно-исследовательской работы может быть представлен следующей блок-схемой:



Прежде чем приступать к решению проблемы, необходимо осуществить просмотр литературы и проверить, не решена ли эта проблема уже до вас. Информация о решении аналогичных задач может также принести значительную пользу.

Чтение и реферирование литературы по химии

Настоящий раздел посвящен описанию методов работы с литературой в области органической химии и органического синтеза. Огромное количество статей, более миллиона, опубликовано по органической химии. Никто не в состоянии просмотреть, даже пролистать журналы, которые содержат эти статьи, да это и не требуется. Мы должны сконцентрироваться на информации по нашей проблеме, нашей тематике. Существующие источники информации можно разделить на первичные, вторичные, третичные и так далее. Первичные источники – это в основном оригинальные статьи и заявки на патенты. К вторичным источникам относятся обзоры и книги, в которых эта же информация появляется вторично. В третичных источниках – различных справочниках и указателях – информация появляется в третий раз. Для того чтобы найти среди этой информации только те данные, которые нам необходимы, используют указатели, путеводители пользования химической литературой, справочники, обзорные статьи, монографии, учебники. За последние два десятилетия произошла информационная революция. Все наиболее важные указатели и справочники доступны в электронном варианте.

Неоценимую помощь оказывает нам «всемирная паутина» – интернет – с его мощными поисковиками, такими как *Яндекс*, *Google*, *Rambler*.

Если вы желаете ознакомиться с книгами или монографиями, то это можно сделать с помощью генерального предметного указателя в библиотеке. В нем все издания классифицированы по тематике, предметам, видам научного знания.

Существуют многочисленные справочники, содержащие краткие сведения о процессах и свойствах химических соединений. Ниже приведен список некоторых, наиболее полезных справочников, используемых химиками.

Справочники и реферативные журналы

Общие справочники и энциклопедии

1. Справочник химика (в 6 томах).
2. Краткая химическая энциклопедия (в 5 томах).
3. Химическая энциклопедия Брокгауза (в 2 томах).

Справочники по неорганической, аналитической и физической химии

1. Справочник Гмелина.
2. Справочник Мэллора.
3. Химическая энциклопедия Якобсона.
4. Справочник Брауера (по препаративной неорганической химии).
5. Справочник Фрезениуса.
6. Справочник Ландольта (по термодинамике).

Справочники по органической химии

1. Справочник Бейльштейна.
2. Справочник Тейльгеймера «Синтетические методы органической химии».
3. Справочник Губена (Губена–Вейля).
4. Словарь органических соединений (в 4 томах).
5. «Общая органическая химия» (в 12 томах).

Реферативные журналы

Неоценимую помощь в поиске научной информации оказывают реферативные химические журналы, содержащие рефераты оригинальных статей, расположенные в определенном порядке по тематическим разделам (рубрикам).

Реферативные журналы издаются в виде книг (сводных томов), а также представлены в электронном виде. Справочно-поисковый аппарат реферативных журналов представлен в виде указателей: предметных, авторских, патентных, указателей ключевых слов, химических названий. Достаточно полный результат дает поиск по формульному указателю (по брутто-формуле соединения) с дальнейшим анализом названия, приведенного под нужной молекулярной формулой.

Реферативный журнал Американского химического общества «*Chemical Abstracts*» (СА) издается с 1907 года. В настоящее время СА публикует рефераты оригинальных статей из 12 тысяч научных

журналов, данные патентов 28 стран, материалы конференций по химии, аннотации книжных изданий.

В России с 1952 года издается Реферативный журнал «Химия» (РЖХим).

РЖХим и СА доступны в больших библиотеках, в том числе в библиотеке Уральского федерального университета и библиотеке УрО РАН.

Все большее и большее количество ученых, преподавателей и студентов предпочитает в поисках информации использовать интернет. Неоценимую помощь оказывают различные интернет-поисковые системы. Советуем внимательно знакомиться с инструкцией пользования той или иной поисковой системой. Это позволит вам сэкономить время и добиться более полной и точной информации.

База структурного поиска REAXYS

База *REAXYS* представляет собой удобный и эффективный информационный ресурс для химиков-синтетиков. Объединение трех престижных баз данных (*CrossFire Databases*, включая *Gmelin* и базы данных *Patent Chemistry*) позволило представить все данные в едином интерфейсе. Результаты поиска по базе данных *REAXYS*, в виде отдельных наборов результатов, сопровождаются ссылками на патентные или журнальные источники. *REAXYS* содержит огромную базу экспериментально подтвержденных данных, ценных для химиков, и включает структуры, реакции (в том числе и многостадийные) и их физические характеристики. База *REAXYS* проста в использовании. Структурированный и интуитивный интерфейс для химиков позволяет легко изучать и использовать *REAXYS*.

В *REAXYS* химики-синтики могут точно систематизировать данные. Реакции с одними и теми же реагентами и продуктами, но с разными реагентами, растворителями и условиями представлены в записи по одной отдельной реакции. Из этой записи пользователи могут перейти к другим свойствам и оценить оптимальный путь синтеза. По запрашиваемому соединению или реакции пользователи получают целые наборы результатов из всего объема данных, преодолевая барьеры между информационными источниками с исключением дублирующихся результатов. *REAXYS* помогает найти ответ быстро и эффективно.

Поиск, анализ и механизм функционирования *REAXYS* включают:

- планирование синтеза для выбора оптимального механизма синтеза;
- многостадийные реакции для определения предшествующих реакций, лежащих в основе синтеза искоемых соединений;
- дополнительные поисковые возможности, такие как запрос по структуре, названию или фразе;
- фильтры результатов поиска по ключевым свойствам, выходу реакции или другим критериям ранжирования;
- визуализацию результатов;
- поиск подобия;
- анализ преобразования.

REAXYS представляет результаты в виде уникального протабулированного обзора наиболее важной информации. Функции группировки данных, фильтрации и анализа позволяют химикам эффективно сортировать результаты.

База *REAXYS* является открытой системой и позволяет пользователям экспортировать данные в другие системы и рабочие программы. *REAXYS* также интегрирован с другими интернет-ресурсами издательства *Elsevier*: *SciVerse Scopus* и *SciVerse ScienceDirect* (уровень интеграции зависит от коммерческой доступности этих информационных ресурсов для пользователей). Дополнительную информацию об использовании *REAXYS* можно найти по ссылке <http://www.info.reaxys.com>.

Всеобъемлющую информацию по химическим соединениям можно найти на поисковом ресурсе *SciFinder* (<http://www.sci.cas.org>), который представляет онлайн-доступ к базе данных «Chemical Abstracts» и содержит более 70 миллионов единиц хранения.

Синтетические методы в органической химии.

Планирование синтеза соединений сложной структуры

Основной задачей органической химии является синтез соединений заданной структуры. Очевидна возможность существования огромного числа органических соединений, различающихся числом и порядком связи атомов, входящих в состав молекулы, топологией и пространственным (трехмерным) строением молекулы. Естественно, что создание сложной молекулы из нескольких простых фрагментов в одну стадию – задача нереальная. Поэтому перед химиком-

синтетиком постоянно возникают задачи планирования **многостадийных синтезов**.

В случае относительно простых соединений предложить схему синтеза достаточно легко, не прибегая к каким-либо специальным логическим приемам. Однако планирование синтеза такого сложного по структуре соединения, как терпиноид цедрол, потребует значительных интеллектуальных усилий (рис. 1).

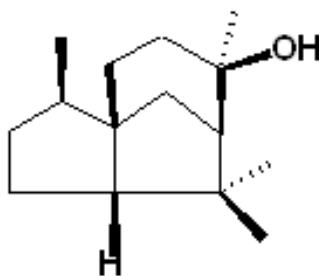
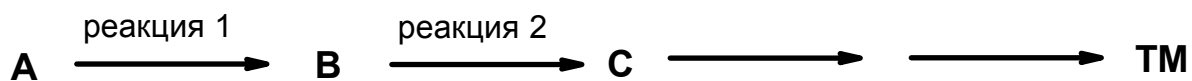


Рис. 1. Структура цедрол

Молекулярная сложность возрастает при наличии колец, ответвлений, асимметрических атомов углерода и т. п. В настоящее время в руках химика-синтетика имеется большой арсенал известных реакций, которые можно использовать для создания тех или иных элементов сложной структуры. Вопрос заключается в том, как наиболее рационально использовать этот арсенал.

Как правило, решение представляет собой цепочку превращений, состоящую из промежуточных веществ (А, В, С, ...) и соединяющих их реакций. Итогом этих превращений является **целевая молекула** – ТМ (англ. *target molecule*):



Обычно к данной целевой молекуле можно прийти не одним способом, а несколькими. Поэтому в процессе планирования синтеза приходится анализировать несколько «цепочек синтеза». Выбор оптимального пути синтеза определяется числом стадий, доступностью исходных соединений и реагентов, простотой проведения реакций, легкостью выделения продуктов и их выходами. До начала 1970-х годов химики при планировании синтеза использовали мнемонические ассоциации. При этом определяющим моментом было распознавание сходства между каким-либо ключевым фрагментом структуры, которую надо было создать, и структурой известного или потенциально доступного соеди-

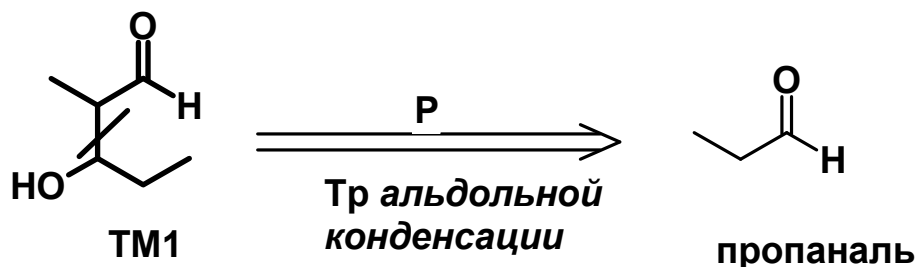
нения. Начиная с середины 1960-х годов был разработан систематический подход к планированию синтеза [1, 2]. Он включает, в первую очередь, анализ особенностей структуры целевой молекулы и последующие манипуляции со структурами в направлении, обратном синтезу. Такой подход получил название «*ретросинтетический анализ*». Основоположником его является американский химик, лауреат Нобелевской премии 1990 г. Илиас Джеймс Кори [4, 8, 9].

Основные понятия ретросинтетического анализа

В основе ретросинтетического анализа лежит идея постепенного уменьшения молекулярной сложности целевой молекулы. Проводят последовательное упрощение ее структуры в соответствии с определенными правилами до тех пор, пока не будет получено доступное соединение, либо такое соединение, способ синтеза которого известен.

Если мы зададимся целью спланировать синтез соединения, то *мысленно* проведем реакцию, обратную реакции синтеза. При этом мы расчленим молекулу 3-гидрокси-2-метилпентанала (ТМ1) по центральной связи С-С.

Мысленно проводимые реакции, обратные реакциям синтеза, называются *трансформами* (Tr):



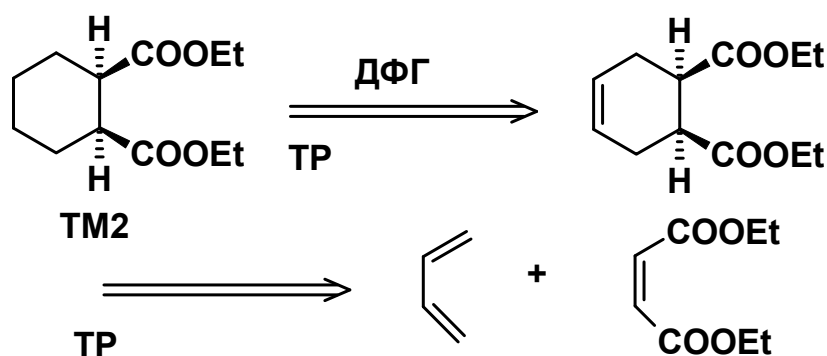
Цель трансформы – уменьшение молекулярной сложности. Трансформ имеет двойное название: по реакции синтеза (в случае ТМ1 – трансформ альдольной конденсации) и по направлению анализа, или характеру трансформы (в случае ТМ1 – расчленение, P).

Для того чтобы отличить трансформ от реальной реакции, используют двойную стрелку.

Аналогично можно анализировать соединение ТМ2 (схема 4).

В случае ТМ2 нам встретились два трансформы: Tr гидрирования, или добавление функциональной группы (ДФГ), и Tr Дильса-Альдера, или P (расчленение):

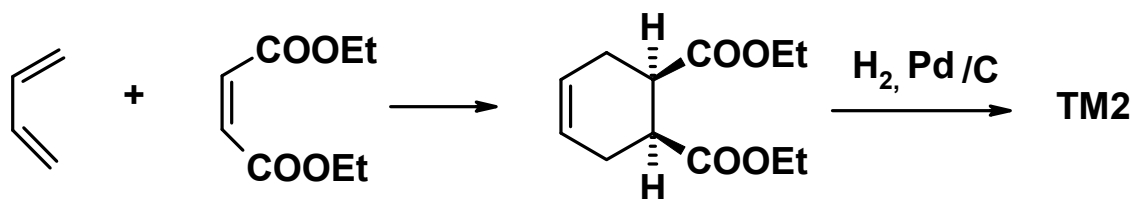
Анализ



Такой анализ в направлении «назад», начиная с целевой молекулы, и называется **ретросинтетическим анализом**. Мы шаг за шагом изменяем ТМ в соответствии с известными нам реакциями, пока не придем к доступному соединению. На каждом шаге следует проверять, существует ли *реальная реакция* (в направлении синтеза), соответствующая данному трансформу.

После того, как проведен анализ, можно написать схему синтеза:

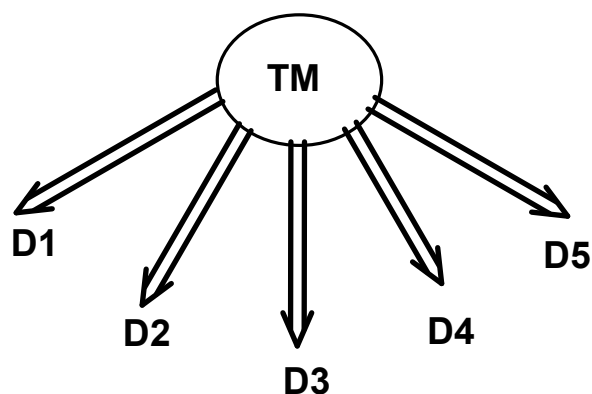
Синтез



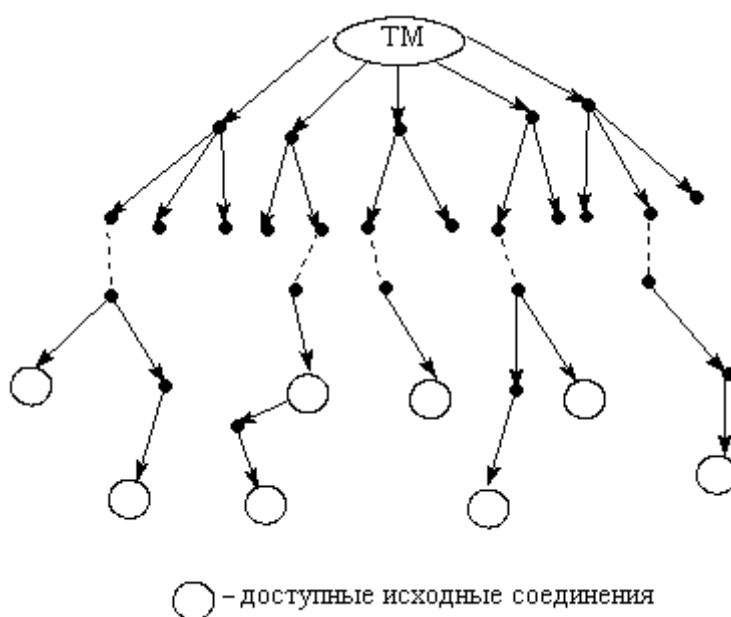
Наиболее часто в анализе встречаются следующие типы трансформов: расчленение (Р), сочленение (С), введение функциональной группы (ДФГ), замена одной функциональной группы на другую (ЗФГ), перегруппировки (Пр) и др.

Таким образом, в процессе ретросинтетического анализа целевая молекула превращается в своего синтетического предшественника с помощью трансформа. Этот предшественник, в свою очередь, становится предметом анализа и так далее – до получения доступного исходного соединения. Эта процедура может повторяться многократно, пока не будет достигнут желаемый результат (доступное соединение).

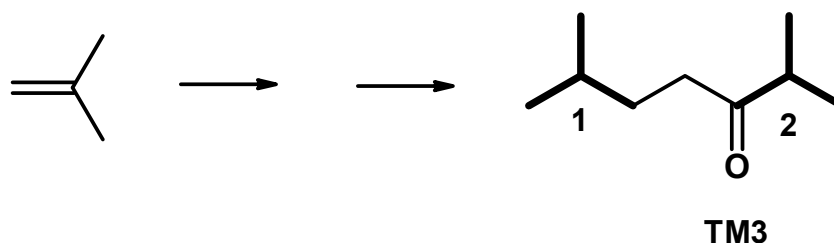
Поскольку к одному и тому же соединению можно прийти различными синтетическими путями, в общем случае анализ данной ТМ разветвляется. Допустим, первое расчленение ТМ может быть проведено пятью различными способами. Полученные пять вариантов разбиения молекулы анализируются далее. При этом общее число «ветвей» анализа возрастает. Эта процедура на каждой из ветвей повторяется до тех пор, пока не получится известное исходное соединение:



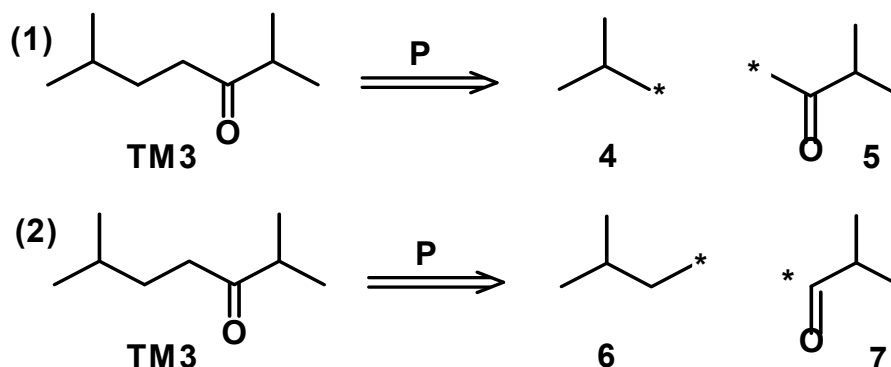
Часть ветвей приходится отбросить, т. к. их продолжение приводит к усложнению синтеза. В результате получается «дерево синтетических интермедиатов» или «дерево синтеза» [4, 9]:



Допустим, нам предстоит спланировать синтез ТМЗ, исходя из 2-метилпропена (пример заимствован из [11]). В ТМЗ мы находим структурный фрагмент 2-метилпропена в двух местах (выделенные связи): 1 и 2.



В соответствии с этим проведем расчленение связей С-С двумя путями:



Мы уменьшили молекулярную сложность, проведя расчленения: каждый из полученных фрагментов 4–7 проще, чем ТМ4. Однако эта процедура мало что дала сама по себе, т. к. пока мы не видим *реальных реагентов*, которые соответствуют полученным «осколкам» молекулы. Теперь примем два допущения:

- 1) связь, которую мы разрываем, должна создаваться малой последовательностью реакций, а лучше – *одной реакцией*;
- 2) разорванные нами связи должны создаваться реакциями, включающими *ионные* интермедиаты (в редких случаях – рекомбинацией радикальных частиц). В соответствии с этим припишем заряды продуктам расчленений 4–7. Для 4 и 5 возможны два варианта:

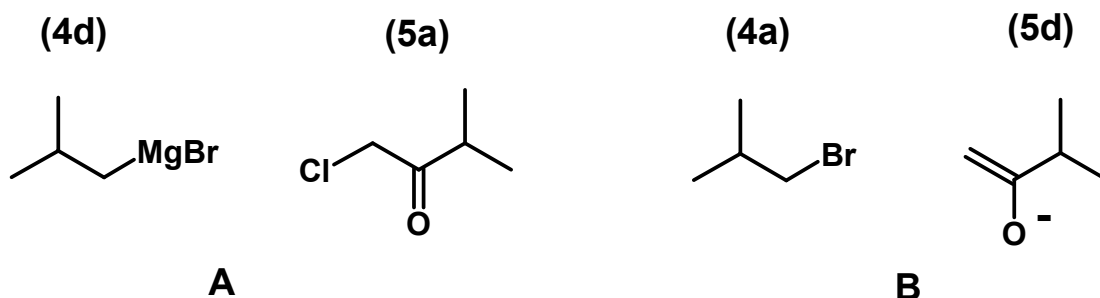


Полученные при этом частицы 4d, 5a, 4a и 5d называются синтонами.

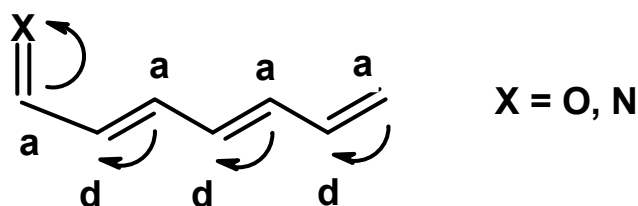
Идеализированный фрагмент (катион, анион, радикал, карбен), возникающий в результате трансформации расчленения (P), называется синтоном.

Синтон может быть реальным участником реакции, а может быть виртуальной частицей, не образующейся в ходе синтеза (некоторые химики под синтоном понимают какой-либо полезный для синтеза реагент, что неверно). Одна из задач ретросинтетического анализа – найти реальные *реагенты*, соответствующие синтонам.

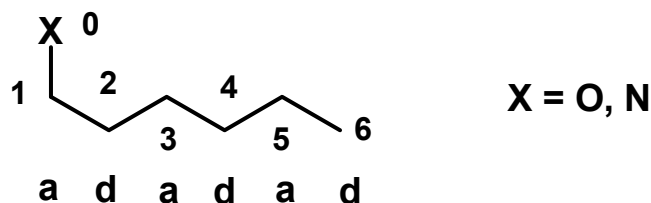
Например, полученным синтонам соответствуют следующие реагенты:



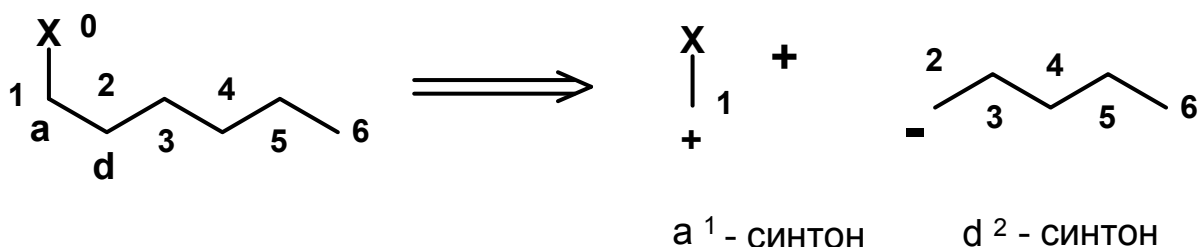
Если углеродная цепь представляет собой полностью сопряженную систему, в ней наблюдается альтернирование донорных и акцепторных атомов:



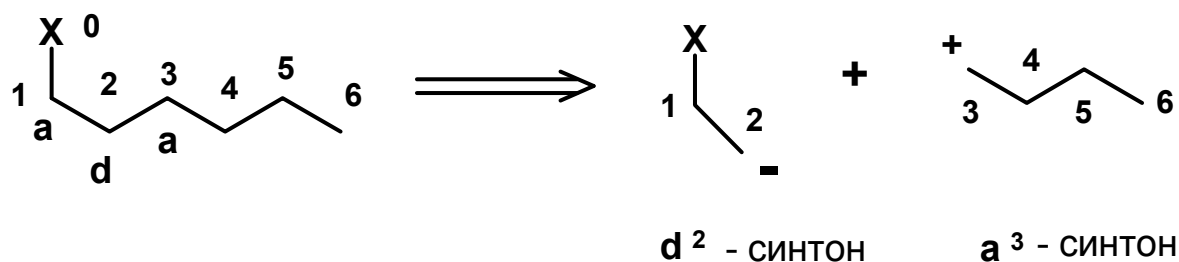
В настоящее время считают [4, 9], что такое же альтернирование акцепторных и донорных центров имеется и в насыщенной углеродной цепи с акцепторным атомом на конце:



Цепь атомов нумеруют, начиная с атома X, которому приписывают нулевой номер. Синтоны, получающиеся при расчленении такой цепи, могут получить заряды, соответствующие этой «естественной» полярности, например:

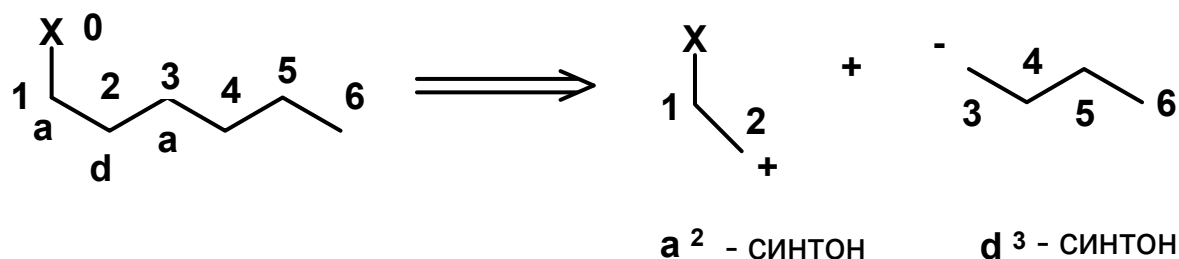
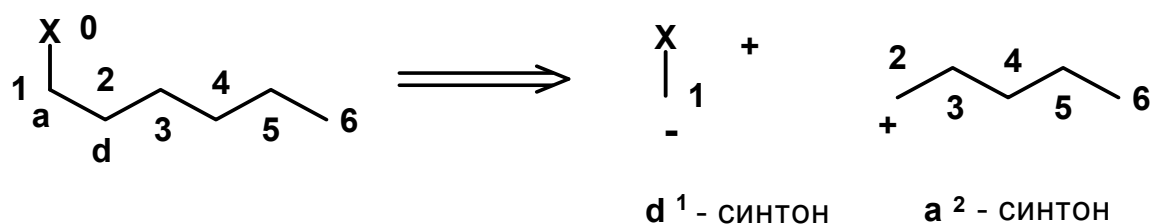


ИЛИ

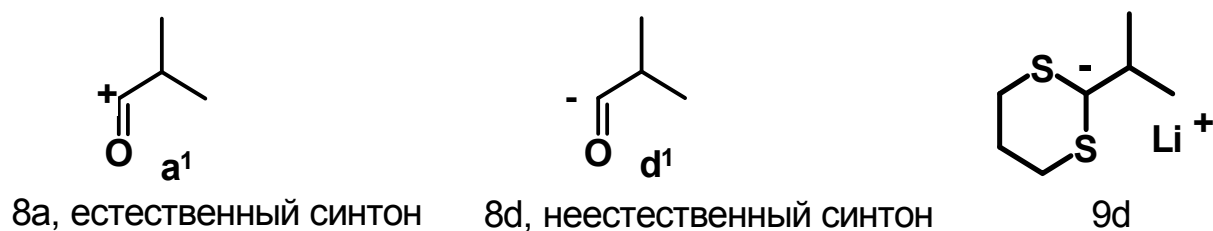


В этом случае говорят о «естественных», или «логичных» синтонах.

Если же заряды синтонов не соответствуют «естественному» альтернированию донорных и акцепторных атомов в углеродной цепи, говорят о *синтонах с обращенной полярностью* [8], например:



Так, например, 8a является естественным (логичным), а синтон 8d – неестественным:



Конечно, такое подразделение синтонов условно, поскольку реально существуют реагенты, соответствующие «неестественным» (*unpoled*) синтонам [4,8–10]. Так, например, синтону ацил-аниона соответствует литиевая соль дитиана 9d.

План синтеза

Теперь можно сформулировать принципы подхода к планированию синтеза, исходя из структуры заданного соединения:

- 1) определить положение остова исходного соединения в ТМ;
- 2) провести расчленение связи, которая дает максимальное упрощение структуры. Лучше всего «малым укусом» (*small bite*) разбить молекулу на два крупных «осколка»;
- 3) «приписать» продуктам расчленения заряды – при этом получатся синтоны;
- 4) найти реагенты, соответствующие этим синтонам;
- 5) выбрать наилучшую комбинацию синтонов с учетом соответствующих им реагентов;
- 6) повторять процедуру до тех пор, пока не будут найдены способы построения всех С-С связей;
- 7) обратиться ретросинтетическую процедуру и составить схему синтеза.

Как правило, в своей работе химик-синтетик сталкивается с другой постановкой проблемы: известна лишь структура молекулы целевого соединения. В этом случае задача усложняется – в начале анализа не известно, к каким исходным соединениям мы придем в результате ретросинтетического анализа. Ясно лишь, что эти исходные соединения должны быть доступными.

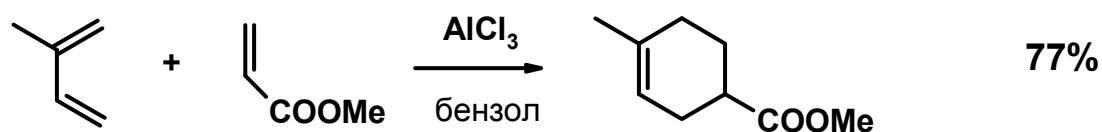
В этом случае решение также можно найти с помощью последовательных расчленений целевой молекулы. Именно такой подход является наиболее продуктивным. При этом очень важен правильный выбор расчленений и соответствующих трансформов.

В ходе анализа предпочтение следует отдавать таким трансформам, которые дают максимальное упрощение структуры молекулы. Этим мощным упрощающим трансформам соответствуют «мощные реакции» синтеза [4, 11].

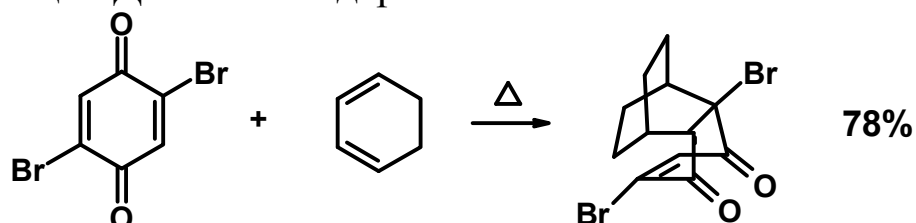
Мощные реакции

Эти реакции называются «мощными», поскольку они в одну стадию приводят к значительному усложнению молекулы. При этом может произойти циклизация, либо существенная реорганизация молекулы. Относительно мало реакционноспособные функциональные группы могут превратиться в высоко реакционноспособные.

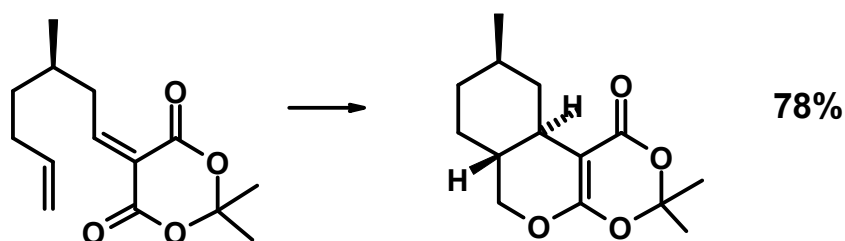
1. Карбоциклическая реакция Дильса–Альдера



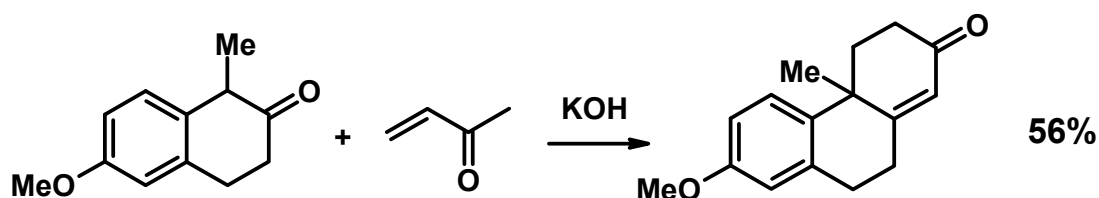
2. Реакция Дильса–Альдера с хинонами



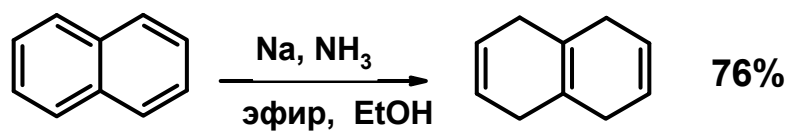
3. Гетеро-реакция Дильса–Альдера



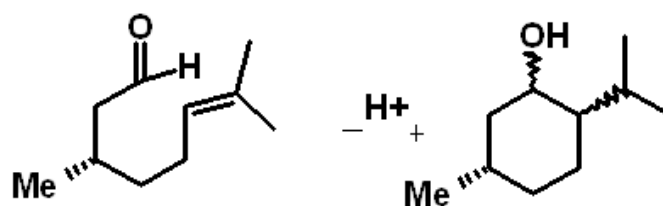
4. Аннелирование по Робинсону



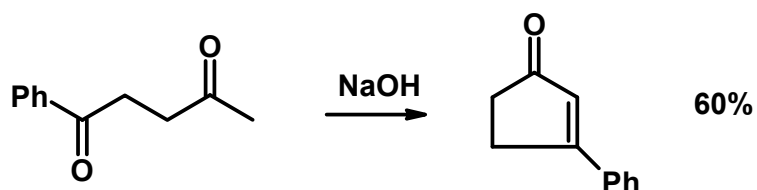
5. Парциальное восстановление по Берчу



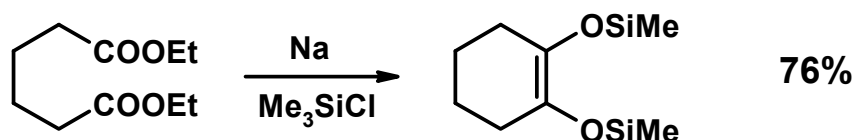
6. Катионная α-циклизация



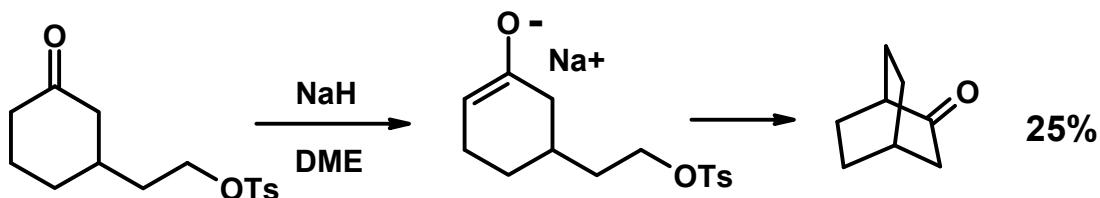
7. Альдольная конденсация



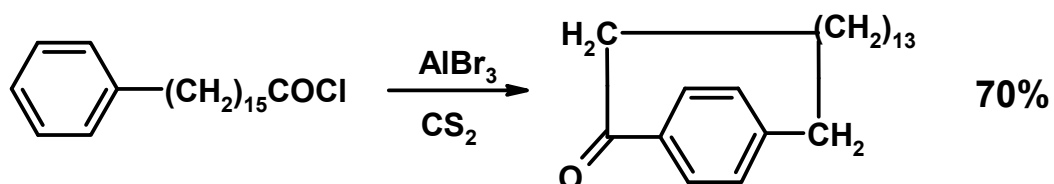
8. Ацилоиновая конденсация, приводящая к карбоциклам



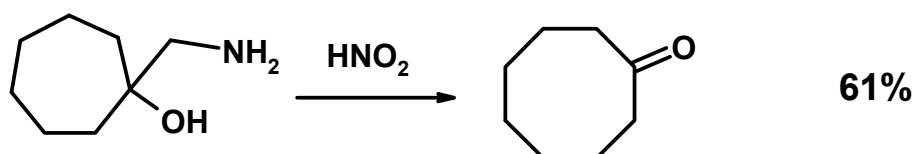
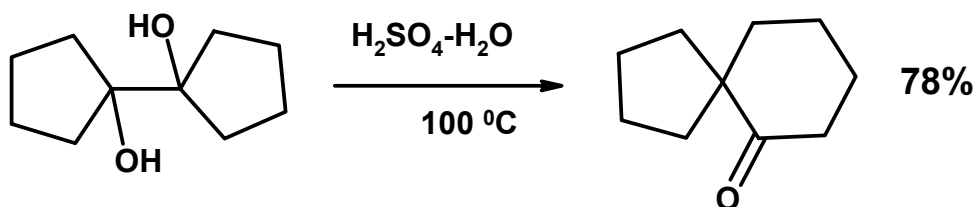
9. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение, приводящее к циклизации



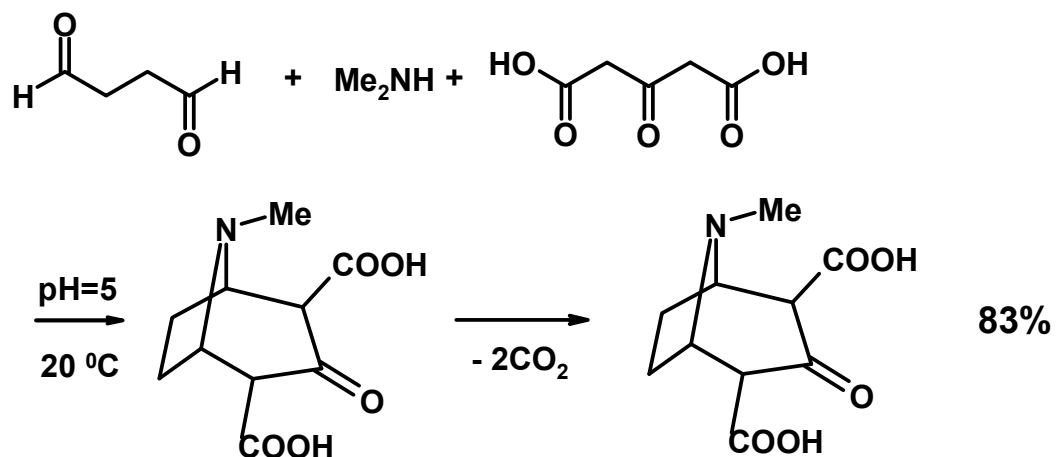
10. Внутримолекулярное ацилирование по Фриделю–Крафтсу



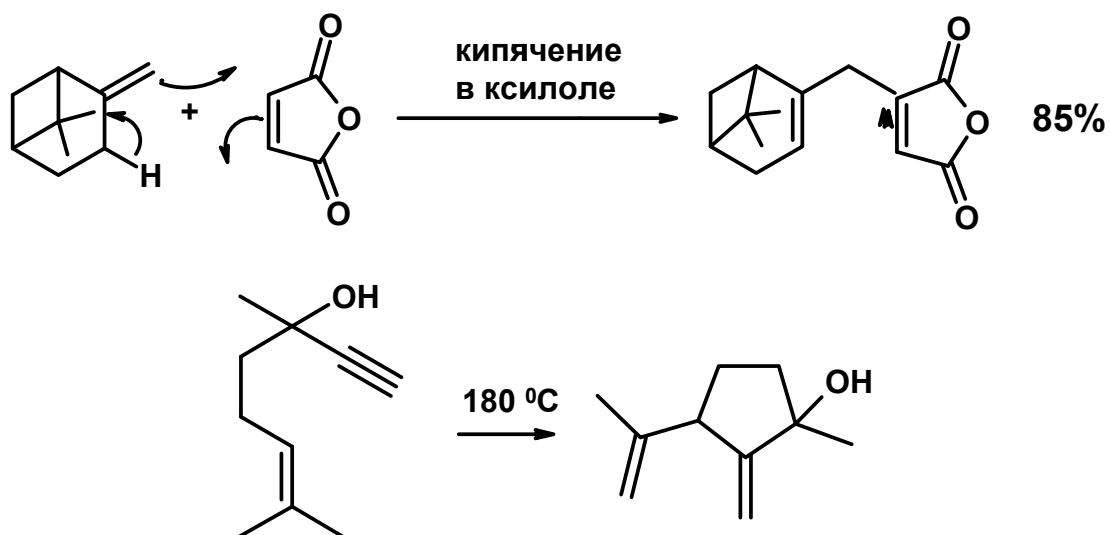
11. Катионные перегруппировки



12. Конденсация Манниха



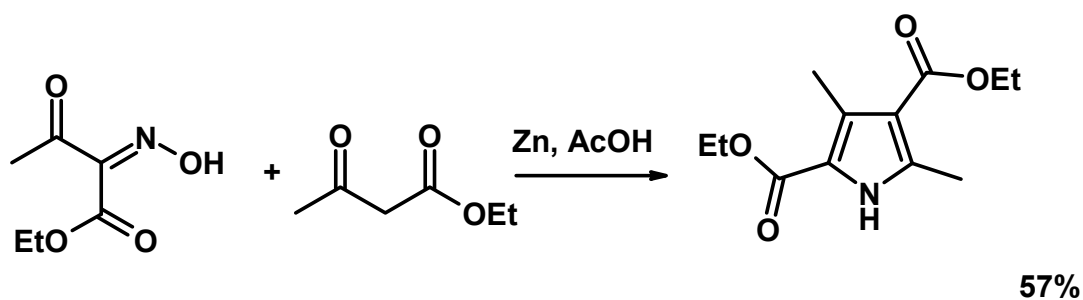
13. Еновая реакция



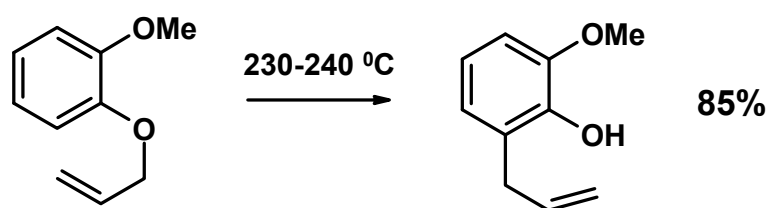
14. Синтез индолов по Фишеру



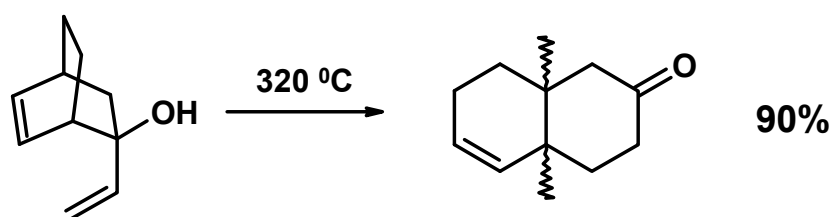
15. Синтез пирролов по Кнорру



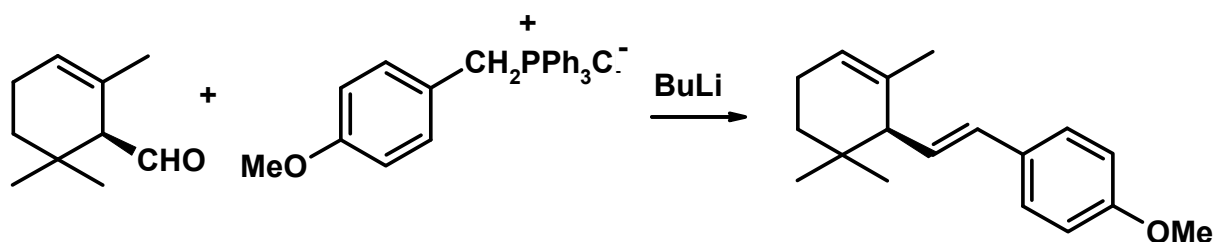
16. Сигматропная перегруппировка Кляйзена



17. Сигматропная окси-перегруппировка Коупа



18. Олефинирование по Виттигу



О подобных мощных реакциях следует всегда помнить при конструировании дерева синтеза.

Спектральные методы исследования структуры органических соединений

Изучение строения и свойств органических соединений на современном этапе развития химии предполагает использование комплекса химических и физических методов.

Физические методы – это методы, основанные на изучении различных физических характеристик вещества. Современные методы физических исследований подразумевают, в первую очередь, спектральные методы. Каковы их преимущества по сравнению с классическими методами анализа?

1. Для проведения классического анализа вещества, который обычно включает такие методы, как определение точки кипения или плавления, показателя преломления и растворимости, получения различных производных, требуется много времени и большое количество вещества.
2. Рассматриваемые методы характеризуются быстротой и эффективностью при малых количествах (миллиграммы и микрограммы) вещества.
3. Кроме того, использование современных физических методов не только сокращает время исследования, но и дает принципиально новую информацию о строении соединений и их свойствах.

Масс-спектрометрия

Метод масс-спектрометрии основан на ионизации молекулы органического соединения и последующего разделения ионов по массам.

Принцип разделения ионов в магнитном поле был продемонстрирован еще в 1898 году. К 1918 году развитие метода достигло такой степени, что с его помощью было продемонстрировано существование у неона двух изотопов с массами 20 и 22. К 1942 году масс-спектрометры выпускались серийно.

Основы масс-спектрометрии, основные элементы масс-спектрометров

Масс-спектрометрию можно рассматривать как совокупность нескольких отдельных процессов: ионизация, разделение ионов по массам и регистрация образующихся ионов.

Способы ионизации органических веществ классифицируют по тому, в каком агрегатном состоянии находится исследуемое вещество.

Газовая фаза:

- электронная ионизация (*EI – Electron Impact*);
- химическая ионизация (*CI – Chemical Ionisation*);
- электронный захват (*EC*);
- ионизация в электрическом поле (*FI – Field Ionisation*).

Жидкая фаза:

- термоспрей (*TSI – TermoSpray Ionisation*);
- ионизация при атмосферном давлении (*AP – Atmospheric Pressure*):
 - электроспрей (*APESI – Atmospheric Pressure Sprey Ionisation*);
 - химическая ионизация при атмосферном давлении (*APCI – Atmospheric Pressure Chemical Ionisation*);
 - фотоионизация при атмосферном давлении (*APPI – Atmospheric Pressure PhotoIonisation*).

Твердая фаза:

- прямая лазерная десорбция – масс-спектрометрия (*LDMS – Laser desorption*);
- матрично-активированная лазерная десорбция / ионизация (*MALDI – Matrix assistant Laser Desorption Ionisation*);
- масс-спектрометрия вторичных ионов (*SIMS – Secondary Ion Mass Spectrometry*);
- бомбардировка быстрыми атомами (*FAB – Fast Atom Bombardment*);
- десорбция в электрическом поле (*FD – Field Desorption*);
- плазменная десорбция (*LD – Laser Desorption*).

Исторически первые методы ионизации были разработаны для газовой фазы. Однако не все вещества можно испарить без разложения. Для ионизации таких соединений были разработаны специальные методы ионизации.

Полученные при ионизации ионы ускоряются с помощью электрического поля и переносятся в масс-анализатор для разделения ионов по массам (точнее, по отношению массы к заряду m/z).

В настоящее время для сортировки ионов в масс-спектрометрии используются следующие типы анализаторов:

непрерывные масс-анализаторы (ионы поступают непрерывным потоком):

- магнитный масс-анализатор;
- масс-анализатор со скрещенным магнитным и электростатическим полями;
- квадрупольный масс-анализатор;

импульсные масс-анализаторы (ионы поступают порциями, через определенные интервалы времени):

- времяпролетный масс-анализатор;
- ионная ловушка;
- квадрупольная линейная ловушка;
- ионно-циклотронная ловушка;
- масс-анализатор ионно-циклотронного резонанса с Фурье-преобразованием.

Масс-спектрометр может иметь два масс-анализатора (тандемный масс-спектрометр).

Регистрация образующихся ионов производится с помощью детекторов нескольких типов:

- диодные вторично-электронные умножители;
- фотоумножители.

Наиболее общим методом ионизации является *электронный удар* (ЭУ). В этом случае образец в газовой фазе бомбардируется потоком электронов с высокой энергией (70 eV). Потенциал ионизации органических соединений обычно меньше 15 eV. Бомбардировка вещества электронами вызывает образование молекулярного иона. Далее в молекулярном ионе идет разрыв связей с энергией от 3 до 10 eV. Расщепление связей происходит достаточно интенсивно, с высокой степенью воспроизводимости и является характеристикой соединения. Более того, процесс расщепления связей и образования фрагментов является *предсказуемым*.

В условиях ионизации ЭУ многие молекулы не образуют стабильных молекулярных ионов, или относительная интенсивность его бывает настолько мала, что достоверная идентификация становится невозможной. Для дополнения структурной информации, получаемой с помощью масс-спектрометрии с ЭУ, может быть использован *метод мягкой ионизации*, с помощью которого может быть получена информация о молекулярной массе. Для этого используется метод *химической ионизации* (ХИ). Основной недостаток метода – состав масс-спектра ХИ очень сильно зависит от условий ионизации: температуры источника и давления, настройки параметров, чистоты газ-реагента и самого источника. Все это приводит к *низкой воспроизводимости*.

При использовании ионизации в электрическом поле нет необходимости испарять пробу. Метод подходит для анализа летучих

соединений (солей) или термически нестабильных соединений. Ионы образуются под действием сильного электрического поля на поверхности специально активированного металлического эмиттера. Полученные масс-спектры имеют минимум фрагментаций или не имеют их вообще.

При ионизации термоспреем раствор, содержащий анализируемые вещества, подается через нагретый до высокой температуры стальной капилляр в камеру с пониженным давлением. Перегретый растворитель мгновенно испаряется, и ионы из жидкой фазы переходят в газовую.

Исторически первые методы ионизации были разработаны для газовой фазы. Однако не все вещества можно испарить без разложения. Для ионизации таких соединений были разработаны специальные методы ионизации. Сравнительные характеристики методов ионизации приведены в табл. 1.

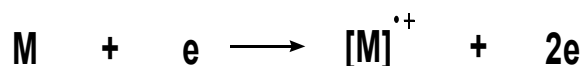
Таблица 1

Сравнение различных методов ионизации органических соединений

Метод ионизации	Образующиеся ионы	Чувствительность метода, г	Преимущества	Недостатки
Электронный удар	M ⁺	10 ⁻⁹	1. Доступность базы данных 2. Структурная информация	Иногда отсутствует M ⁺
Химическая ионизация	M+1, M+18, и т. д.	10 ⁻⁹	M ⁺	Скудная структурная информация
Ионизация электрическим полем	M ⁺	10 ⁻⁶	Нелетучие соединения	Специальное оборудование
Термоспрей	M ⁺	10 ⁻⁶	Нелетучие соединения	Устаревший метод
Электро-спрей	M ⁺ , M ⁺⁺ , M ⁺⁺⁺	10 ⁻⁹	1. Нелетучие соединения 2. Образование многозарядных ионов	Бедная структурная информация

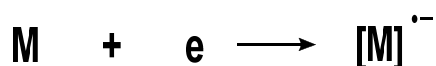
Масс-спектр (электронный удар)

Самым простым результатом ионизации является удаление одного электрона из молекулы под действием потока электронов из молекулы в газовой фазе с образованием молекулярного иона, который является катион-радикалом:



Таким образом, зная молекулярный ион, можно установить молекулярную массу вещества.

Менее вероятным результатом ионизации электронным ударом является присоединение электрона и образование анион-радикала:



При ионизации молекул электронным ударом образуется несколько типов ионов.

1. *Молекулярный ион* – молекула с положительным зарядом, полученным за счет отрыва одного электрона. Относительная интенсивность пика молекулярного иона связана с его стабильностью, которая, в свою очередь, зависит от структуры молекулы.
2. *Основной или максимальный ион* – ион, интенсивность которого в спектре максимальна. Основной ион представляет собой наиболее стабильный ион в масс-спектре, а его масса представляет существенную ценность для идентификации. Этот ион может быть молекулярным или фрагментным.
3. *Фрагментный ион* образуется при простом разрыве связей в молекуле исследуемого соединения.
4. *Перегруппировочный ион* образуется при разрыве связей с одновременной миграцией атомов.
5. *Двухзарядный ион* – ион, имеющий двойной положительный заряд за счет потери двух электронов. Регистрируются как ионы с массой, в два раза меньшей, чем ожидаемая. Двухзарядные ионы также информативны, так как они образуются при ионизации определенных классов органических соединений. Соединения с большой молекулярной массой и тяжелые ароматические соединения образуют многочисленные двухзарядные ионы.

6. *Метастабильный ион.* Ион, с массой m_1 , попадающий на коллектор, будет зарегистрирован с той же массой. Если этот ион превратится в ион m_2 не в камере, а на пути следования в коллектор, то он уже не будет зарегистрирован ни как m_1 , ни как m_2 , так как он отличается по скорости движения от этих ионов. Большинство этих ионов рассеивается и составляет фон масс-спектра, и только те из них, которые образовались в узком пространстве перед входом в магнитный анализатор, имеют достаточную интенсивность для регистрации с кажущейся массой $m^* = (m_2)^2/m_1$. Это и есть метастабильные ионы, которые отличаются уширенными пиками низкой интенсивности и часто нецелочисленным значением m/e .

Масс-спектры представляют собой линейчатый график, в котором распространенность всех ионов выражена в процентах от наиболее интенсивного сигнала (рис. 2).

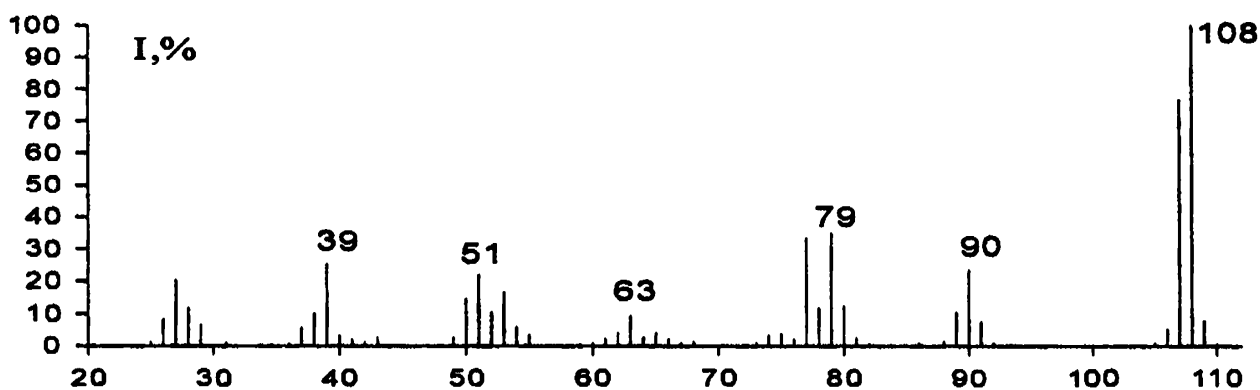


Рис. 2. Масс-спектр электронного удара *o*-метилфенола (C_7H_8O , Мм 108)

Одной из важных задач масс-спектрометрии является определение молекулярной массы исследуемого вещества. Пик молекулярного иона является пиком с наибольшим массовым числом, за исключением пиков изотопных ионов.

Кроме величины молекулярной массы вещества, молекулярный ион обеспечивает некоторой дополнительной информацией. Так, **«азотное правило»** устанавливает, что молекула с четным молекулярным весом либо не должна содержать атомы азота, либо число атомов азота должно быть четным. Нечетная молекулярная масса говорит о том, что в молекуле имеется нечетное количество атомов азота.

Следует отметить, что обычные масс-спектрометры определяют молекулярную массу с точностью до единиц. Однако времяпролетные масс-спектрометры и масс-спектрометры с двойной фокусиров-

кой позволяют определить молекулярную массу с точностью до ± 0.00001 массовой единицы (масс-спектры высокого разрешения), табл. 2. Поскольку масса атомов каждого элемента известна с высокой точностью, то молекулы, которые имеют одинаковую массу при точности измерения до единиц массы, могут различаться при измерении с такой высокой точностью. В этом случае ограниченные комбинации атомов разных элементов будут соответствовать величине молекулярного (фрагментного) иона. Этот факт позволяет точно установить молекулярную формулу исследуемого соединения.

Таблица 2

Точные массы некоторых изотопов

Изотоп	Природное содержание	Масса
^1H	99,98	1,00783
^{12}C	98,9	12,0000
^{13}C	1,1	13,00336
^{14}N	99,6	14,0031
^{16}O	99,8	15,9949
^{19}F	100,0	18,99840
^{31}P	100,0	30,97376
^{32}S	95,0	31,9721
^{33}S	0,75	32,9715
^{34}S	4,2	33,9679
^{35}Cl	75,8	34,9689
^{37}Cl	24,2	36,9659
^{79}Br	50,7	78,9183
^{81}Br	49,3	80,9163

Некоторые элементы имеют несколько природных изотопов. Присутствие таких изотопов в исследуемом веществе приводит к появлению дополнительных пиков рядом с пиком молекулярного иона (табл. 3). Важно, что интенсивность пиков $[\text{M}]^+$, $[\text{M}+1]^+$, $[\text{M}+2]^+$ определяется природным содержанием разных изотопов одного и того же элемента и количеством атомов одного вида, входящих в состав молекулы исследуемого вещества. Поэтому по соотношению интенсивностей пиков изотопных ионов и молекулярного иона можно определить количество атомов данного типа, которое присутствует в молекуле.

Основные элементы, входящие в органические соединения, с точки зрения их изотопного состава, можно разделить на три группы.

1. Элементы, имеющие низкий процент содержания тяжелых изотопов, но число их атомов в молекуле велико: ^1H ; ^{13}C , ^{14}N , ^{16}O .
2. Элементы, имеющие высокий процент содержания тяжелых изотопов, но число их атомов в молекуле, как правило, невелико: $\text{Cl}(^{35}\text{Cl}, ^{37}\text{Cl})$, $\text{Br}(^{79}\text{Br}, ^{81}\text{Br})$.
3. Моноизотопные элементы; ^{19}F , ^{31}P , ^{127}I .

Таблица 3

Относительное содержание изотопов распространенных элементов

Элемент	Изотоп	Относительное содержание
Водород	^1H	100
	^2H	0,016
Углерод	^{12}C	100
	^{13}C	0,11
Азот	^{14}N	100
	^{15}N	0,38
Кислород	^{16}O	100
	^{17}O	0,04
	^{18}O	0,2
Фтор	^{19}F	100
Кремний	^{28}Si	100
	^{29}Si	5,1
	^{30}Si	3,35
Фосфор	^{31}P	100
Сера	^{32}S	100
	^{33}S	0,78
	^{34}S	4,4
Хлор	^{35}Cl	100
	^{37}Cl	32,5
Бром	^{79}Br	100
	^{81}Br	98

Таким образом, молекулярные ионы соединений, имеющих большое число атомов С, Н, N, О дают фактически два пика за счет вклада основных изотопов и изотопов, имеющих массу на единицу больше (в основном от ^{13}C). Для элементов, имеющих более тяжелые изотопы, появляются пики $[\text{M}+2]^+$, $[\text{M}+4]^+$ и т. д.

Определение структуры органического соединения основывается на изучении пиков фрагментных ионов. В принципе возможен разрыв любой связи в молекулярном ионе, но вероятность разрыва и, следо-

вательно, интенсивность пика соответствующего осколочного иона будут зависеть от энергии связей.

Вероятность разрыва данной связи обусловлена прочностью связи, вероятностью переходов с низкой энергией и стабильностью как заряженных частиц, так и незаряженных осколков, образовавшихся в процессе фрагментации. Например, разрыв одинарных связей происходит быстрее, чем разрыв кратных. Связи С–С разрываются легче, чем С–Н, и т. д. Относительная интенсивность пика соответствующего осколочного иона зависит от его собственной устойчивости, от стабильности образующегося одновременно с ним радикала или нейтральной частицы. Таким образом, основные пути фрагментации определяются характером связей в молекуле и стабильностью образующихся частиц.

Детальную интерпретацию масс-спектров можно провести, используя некоторые надежно установленные механизмы и правила фрагментации. В некоторых случаях интерпретация масс-спектра позволяет однозначно идентифицировать молекулы исследуемого соединения. В других она обеспечивает только частичное решение задачи идентификации, и в этом случае необходимо использовать другие методы, дополняющие полученную информацию.

Спектроскопические методы исследования структуры органических соединений

Среди многообразных физических методов, которые применяются при исследовании строения органических молекул, наибольшую информацию можно получить при изучении взаимодействия вещества с электромагнитным излучением в широком интервале частот, начиная с радиоволн и кончая γ -лучами, т. е. по всему электромагнитному спектру. При этом происходит изменение энергии молекул, которое определяется уравнением 1:

$$\Delta E = E_{\text{к}} - E_{\text{н}} = h\nu, \quad (1)$$

где ΔE – изменение энергии системы;

$E_{\text{к}}$ и $E_{\text{н}}$ – энергии системы в конечном и начальном состоянии;

h – постоянная Планка;

ν – частота излучения.

Если энергия конечного состояния выше энергии начального состояния, происходит поглощение энергии и наоборот. Первый случай соответствует спектрам *поглощения*, второй – спектрам *излучения*.

Электромагнитное излучение может быть охарактеризовано волновыми и энергетическими параметрами. Волновой параметр выражается длиной волны λ (Å, нм(мкм), мкм, см, м) или частотой колебания ν (с⁻¹), которые связаны между собой соотношением $\lambda = c/\nu$ (табл. 4). Часто употребляют такую характеристику как волновое число, также называемое частотой $\nu = 1/\lambda$.

Таблица 4

Характеристики электромагнитного спектра

Тип излучения	λ , см	E , эВ	Процессы, происходящие при поглощении или излучении
γ -лучи	10^{-11} – 10^{-8}	10^7	Изменения в энергетическом состоянии ядер (спектроскопия γ -резонанса)
Рентгеновские лучи	10^{-8} – 10^{-6}	10^5	Изменения в энергетическом состоянии внутренних электронов атомов (рентгеноспектроскопия)
Ультрафиолетовое и видимое излучение	10^{-6} – 10^{-4}	10	Изменения в энергетическом состоянии внешних электронов (электронные спектры)
Инфракрасное	10^{-4} – 10^{-2}	Доли эВ	Колебания атомов в молекуле (колебательные спектры)
Микроволновое	10^{-1} –10	10^{-3}	Колебание атомов в кристаллической решетке; изменения вращательного энергетического состояния
Радиоволны	>100	10^{-6}	Изменения энергетического состояния спинов ядер и электронов (спектроскопия ЯМР, ЯКР, ЭПР)

В настоящее время при исследовании органических соединений широко применяются спектры поглощения в ультрафиолетовой, видимой, инфракрасной областях и спектроскопия ядерного магнитного резонанса.

ИК-спектроскопия

Инфракрасное излучение относится к той части электромагнитного спектра, которая находится между видимой и микроволновой

областями. Среди химиков-органиков наибольшее применение нашла только ограниченная его часть между 4000 и 650 см^{-1} .

Следует отметить, что даже простые молекулы могут дать чрезвычайно сложный спектр. Исследователи пользуются этим, когда сравнивают спектр неизвестного вещества со спектром заведомо известного образца. ***Совпадение всех полос является доказательством идентичности.*** Никакие два соединения, за исключением оптических изомеров, не могут дать одинаковые ИК-спектры.

ИК-излучение с частотой *менее* 100 см^{-1} поглощается и преобразуется молекулой в энергию вращения. Поглощение квантовано, и, таким образом, вращательный спектр молекул состоит из дискретных линий.

ИК-излучение в интервале $10000\text{--}100\text{ см}^{-1}$ при поглощении преобразуется органической молекулой в энергию колебания. Это поглощение также квантовано, но колебательный спектр состоит не из линий, а из полос, поскольку каждое изменение колебательной энергии сопровождается изменениями многочисленных состояний вращательной энергии.

Частота, при которой наблюдается полоса поглощения (ν), зависит от относительных масс атомов, силовых постоянных атомов и геометрии молекулы (уравнение 2).

$$\nu = \frac{1}{2} \pi c \sqrt{k / \mu}, \quad (2)$$

где k – силовая постоянная связи

μ – приведенная масса $\mu = m_1 m_2 / (m_1 + m_2)$.

Следует отметить, что в ИК-спектрах проявляются только те колебания, которые происходят с изменением дипольного момента. Колебания симметричных связей в ИК-спектре не проявляются.

Инфракрасные спектры можно измерить для газообразных, жидких и твердых соединений. Для измерения спектров газообразных соединений используют специальные газовые кюветы. Жидкие соединения наносят в виде пленки на пластинки из материала, прозрачного в исследуемой области (например, KBr, NaCl, CsI, KCl). Из твердых веществ готовят суспензию в вазелиновом масле, которую помещают между солевыми пластинками.

Нужно иметь в виду при этом, что само вазелиновое масло поглощает при $3000\text{--}2800\text{ см}^{-1}$, 1460 и 1380 см^{-1} .

Можно получить спектры твердых веществ, запрессовывая их с бромистым калием и снимая спектр полученной пластинки.

ИК-спектры могут быть измерены и для растворов веществ. Поскольку не имеется растворителей, прозрачных для всей области спектра, то обычно регистрация ИК-спектра растворов делается только для узких областей.

Хотя ИК-спектр является характеристикой всей молекулы, оказывается, что некоторые группы атомов поглощают при определенной частоте или вблизи нее независимо от структуры остальной части молекулы. Эти полосы, которые называют *характеристическими*, настолько постоянны, что по ним можно судить о структурных элементах молекулы. Характеристическими являются колебания групп, содержащих легкий атом водорода (C–H, O–H, N–H) и колебания групп с кратными связями. Полосы поглощения важнейших функциональных групп в ИК-спектре приведены в табл. 5.

Различают два типа молекулярных колебаний: *валентные и деформационные*.

Валентное колебание – это ритмичное движение вдоль оси связи, при этом межатомное расстояние увеличивается и уменьшается.

Деформационные колебания вызывают изменение угла, образованного связями около общего атома, или движение группы атомов по отношению к остальной части молекулы без смещения атомов по отношению друг к другу внутри этой группы. Примером деформационных колебаний могут быть крутильные (*twisting*), маятниковые (*rocking*), и торсионные (*torsional*) колебания.

При записи ИК-спектров поглощения параметром длины волны (λ) являются микроны (мкм) или частоты (ν) в см^{-1} . Интенсивность поглощения выражается в процентах поглощения (рис. 3).

Наиболее важные и надежно интерпретируемые характеристические полосы поглощения располагаются в коротковолновой (высокочастотной) области частот колебаний молекул от 4000 до 1500 см^{-1} . Длинноволновая часть инфракрасного спектра ($<1500 \text{ см}^{-1}$) более сложна и содержит наряду с характеристическими полосами большое число интенсивных полос поглощения, положение и форма которых индивидуальны для каждой сложной молекулы. Поэтому эту часть спектра называют «областью отпечатков пальцев».

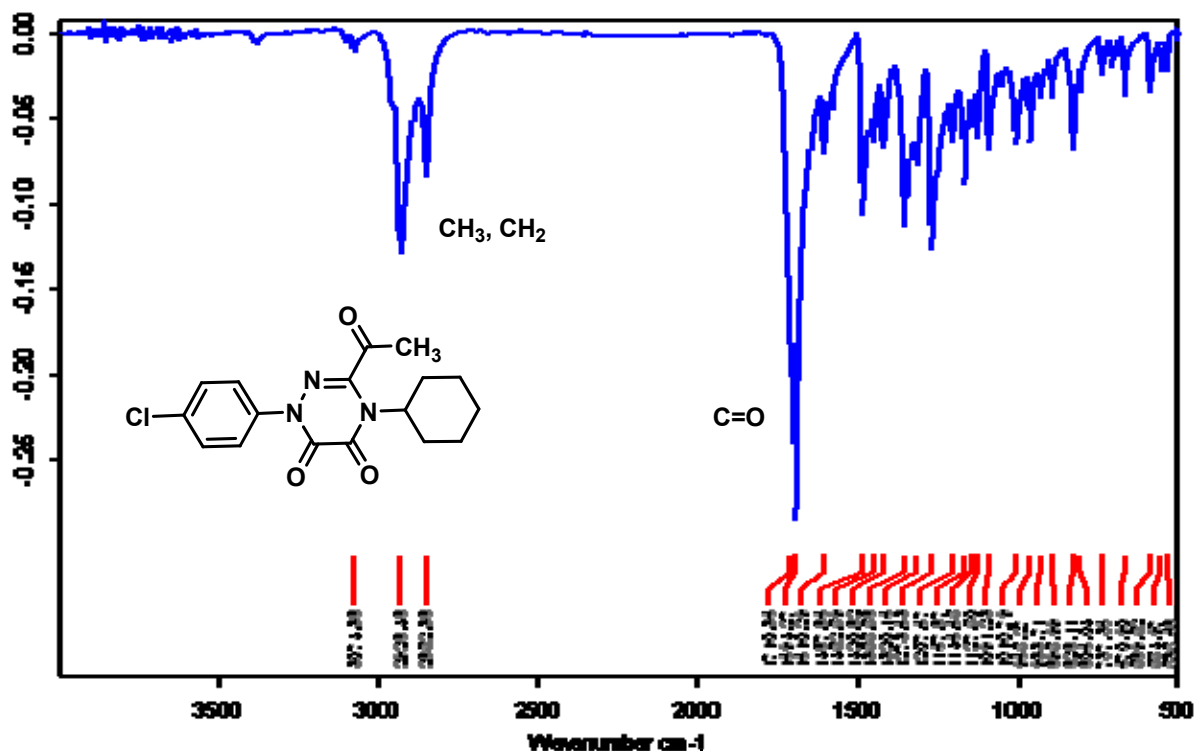











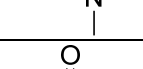








Рис. 3. ИК-спектр 1,2,4-триазин-5,6(1*H*,4*H*)-диона

Таблица 5

Полосы поглощения важнейших функциональных групп
и связей в ИК-спектре

Функциональная группа	Структура	ν , cm^{-1}	Интенсивность
ОН (неассоциированная)	—ОН	3600	сильная
ОН (водородная связь)	—	3550–3200	средняя
Аминогруппа	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \end{array}$	3300–3500	—
Ацетилены (концевая)	$\equiv\text{C}-\text{H}$	3300	сильная
Ароматические связи С-Н		3020	средняя
Метиленовые связи С-Н	$\diagup\text{CH}_2\diagdown$	2850–2960	—
Метильные связи С-Н	—CH ₃		—
Алкины	—C \equiv C—	2100–2300	слабая или средняя
Нитрилы	N \equiv C—	2215–2260	средняя
Цианаты		2270	сильная
Изоцианаты	—N=C=O	2200–2300	сильная
Тиоцианаты	—S \equiv N	2150	сильная
Аллены	$\diagup\text{C}=\text{C}=\text{C}\diagdown$	1950	сильная
Изонитрилы		2120–2185	сильная
Азиды	—N \equiv N $\overset{+}{\text{N}}\overset{-}{\text{N}}$	2120–2160	—

Функциональная группа	Структура	ν , см^{-1}	Интенсивность
Диазогруппа	$\text{—N}\equiv\text{N}^{\oplus}$	2100–2330	сильная
Кетоны		1700–1725	—
Альдегиды		1720–1740	—
Ароматические альдегиды или кетоны		1660–1715	—
Циклопентаноны		1740–1750	—
Карбоновые кислоты		1700–1725	—
Ароматические кислоты		1680–1715	—
Сложные эфиры		1735–1750	—
Фенольные эфиры		1760–1800	—
Ароматические эфиры		1715–1730	—
Амиды		1630–1690	—
Хлорангидриды		1785–1815	—
Ангидриды (две полосы)		1740–1850	—
Карбоксилаты		1550–1610 1300–1450	—
Имины		1480–1690	—
Енольные эфиры		1600–1660	сильная
Алкены		1640–1680	от слабой до сильной
Нитрогруппа		1500–1650 1250–1400	сильная сильная
Эфиры		1085–1150	сильная
Алкилфториды		1000–1400	сильная
Алкилхлориды		580–780	сильная
Алкилбромиды		560–800	сильная

Спектроскопия в УФ- и видимой области

Адсорбционная спектроскопия в ультрафиолетовой и видимой области – один из первых методов исследования органических соединений.

Спектры поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях (УФ-спектры) обусловлены переходами между электронными состояниями молекулы, поэтому их называют электронными спектрами. Согласно теории молекулярных орбиталей, переход молекулы из основного электронного состояния в возбужденное соответствует переходу валентного электрона без изменения спина с занятой связывающей или несвязывающей орбитали на вакантную антисвязывающую орбиталь. При этом трем типам молекулярных орбиталей – σ , π и n соответствуют четыре типа электронных переходов:

$\sigma \rightarrow \sigma^*$, $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \sigma^*$ и $n \rightarrow \pi^*$.

Ультрафиолетовую область обычно разделяют на две части:

- 1) ближняя ультрафиолетовая область, диапазон длин волн которой составляет 200–400 нм или $5 \cdot 10^4$ – $2,5 \cdot 10^4$ см⁻¹, а энергия изменяется в пределах: $E = 10 \cdot 10^{-22}$ – $5 \cdot 10^{-22}$ кДж / моль;
- 2) дальняя ультрафиолетовая область с диапазоном длин волн: 100–200 нм или 10^5 – $5 \cdot 10^4$ см⁻¹ и энергией $E = 20 \cdot 10^{-22}$ – $10 \cdot 10^{-22}$ кДж / моль.

Поглощением света (электромагнитного излучения) называется явление уменьшения энергии световой волны при ее распространении в веществе, происходящее вследствие преобразования энергии волны во внутреннюю энергию вещества или в энергию вторичного излучения, имеющего другой спектральный состав и иные направления распространения.

Законы поглощения света определяют соотношение между величиной поглощения и количеством (концентрацией) поглощающего вещества.

Первый закон выражает зависимость между интенсивностью прошедшего излучения и толщиной слоя поглощающего вещества:

$$I = I_0 k' c^{-1}, \quad (3)$$

где I_0 – интенсивность падающего света;

I – интенсивность прошедшего света;

c – молярная концентрация вещества, моль/л;

l – длина пути света, см;

k' – коэффициент поглощения (индивидуальная характеристика вещества для каждой длины волны), л/моль·см.

Второй закон выражает связь между интенсивностью прошедшего излучения и концентрацией поглощающего вещества в растворе (уравнение 4):

$$D = -\lg I_0/I = \varepsilon \cdot c \cdot l, \quad (4)$$

где D – оптическая плотность;

c – молярная концентрация вещества, моль/л;

l – длина пути света, см;

ε – молярный коэффициент экстинкции, л/моль·см

Отклонения от закона Бугера–Ламберта–Бера наблюдаются при использовании немонохроматического света, неравномерном заполнении кюветы или неоднородном распределении поглощающего вещества; пропорциональность оптической плотности и концентрации может нарушаться в относительно концентрированных растворах и при очень большой интенсивности падающего света (например, для лазерного излучения).

Электронные спектры или спектры в ультрафиолетовой и видимой областях представляют собой зависимость поглощения электромагнитного излучения от длины волны этого излучения. В качестве меры поглощения используется оптическая плотность D , коэффициент экстинкции ε или его десятичный логарифм $\lg \varepsilon$. Спектр характеризуется: положением максимума полосы поглощения – $\lambda_{\text{макс}}$; интенсивностью поглощения; формой линии поглощения (рис. 4). Если вещество окрашено, то в его спектре наблюдаются полосы поглощения в видимой области.

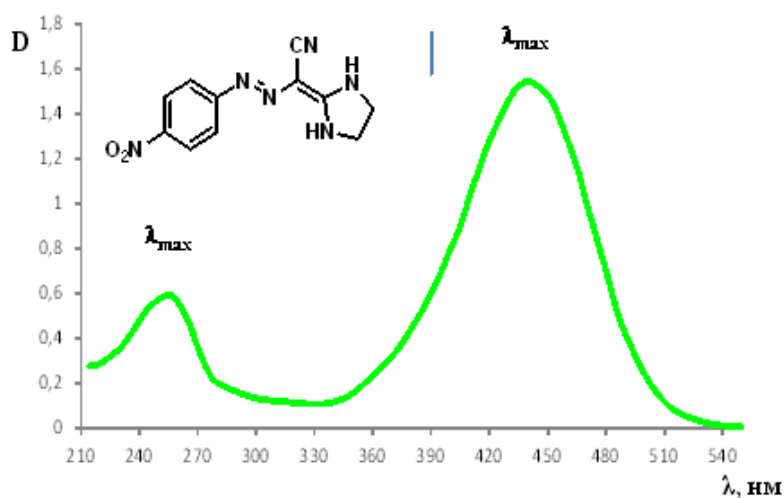


Рис. 4. УФ-спектр гидразоноимидазолидина (C₂H₅OH)

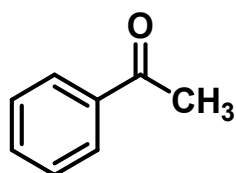
При описании электронных спектров используют следующие термины:

- *полоса поглощения* – область спектра, в которой имеется детектируемый сигнал с одним или несколькими максимумами;
- *тонкая колебательная структура (тонкая структура)* – сложный контур полосы поглощения, возникающий за счет перехода на разные колебательные уровни одного и того же электронного состояния;
- *батохромный (красный) сдвиг* – сдвиг полосы поглощения в длинноволновую область спектра (в область больших значений λ);
- *гипсохромный (синий) сдвиг* – сдвиг полосы поглощения в коротковолновую область спектра (в область меньших значений λ);
- *гиперхромный эффект* – увеличение интенсивности поглощения;
- *гипохромный эффект* – уменьшение интенсивности поглощения.

Поглощение вещества в ближнем ультрафиолете и видимой области связано с возбуждением $\pi \rightarrow \pi^*$ и $n \rightarrow \pi^*$ – переходов. Эти переходы могут происходить в молекулах, содержащих ненасыщенные группировки. Атомную группировку, включающую хотя бы одну кратную связь, которая придает веществу способность к поглощению в ближней ультрафиолетовой и видимой области, называют хромофором. Хромофоры могут быть изолированными и сопряженными. Изолированные хромофоры содержат одну кратную связь ($C=C$, $C=O$, $N=N$). Сопряженные хромофоры – это структуры, представляющие собой системы сопряженных кратных связей. Соединения, содержащие сопряженные хромофоры, поглощают в более длинноволновой области.

Атомную группировку, которая не содержит кратных связей и не имеет максимума поглощения в ближнем ультрафиолете, но включение которой в систему хромофора приводит к увеличению длины волны электронного перехода и увеличению интенсивности поглощения, называют ауксохромом (OH , NH_2 , SH).

Молекула может давать несколько полос поглощения в УФ-спектре, если в ее структуре имеется несколько хромофоров. Например: в УФ-спектре ацетофенона (спирт) имеется три полосы поглощения, которые легко соотнести:



λ_{\max} , nm	ϵ	$\log \epsilon$	Тип перехода
244	12600	4,1	$\pi \rightarrow \pi^*$
280	1600	3,2	$\pi \rightarrow \pi^*$
317	60	1,8	$n \rightarrow \pi^*$

Сопряжение в углеводородной цепи всегда вызывает значительный сдвиг в область длинных волн (батохромный сдвиг) и увеличение интенсивности полосы поглощения (табл. 6).

Таблица 6

Спектры поглощения соединений, содержащих C=C связи

Алкены	λ_{\max} , nm	ϵ	$\log \epsilon$
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	165	10000	4,0
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	184	10000	4,0
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	217	20000	4,3
$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	224	23000	4,4
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$	263	53000	4,7

Все соединения с карбонильной группой имеют слабое поглощение ($\epsilon < 100$) в области 250–350 нм. Для соединений, в которых карбонильная группа находится в сопряжении с кратными связями, наблюдается более сильное поглощение (табл. 7).

Таблица 7


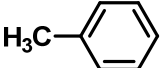
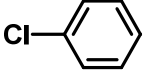
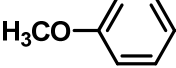
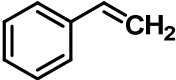
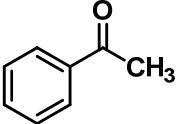
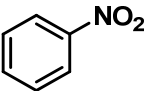
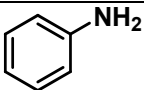
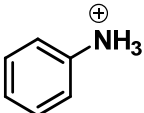
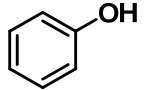
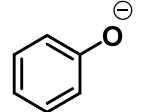
Спектры поглощения соединений с C=O связями

Соединение	Структура	λ_{\max} , nm	ϵ	$\log \epsilon$
Ацетальдегид		293 (гексан)	12	1,1
Ацетон		279 (гексан)	15	1,2
Пропеналь		207 328	12000 20	4,1 1,3
Циклогекс-2-ен-1-он		225	7950	3,9
Бензохинон		247 292 363	12600 1000 250	4,1 3,0 2,4

Производные бензола имеют несколько полос поглощения в УФ-области (табл. 8). Примеры спектров соединений, приведенные в таблице, имеют в структуре слабые ауксохромы ($-\text{CH}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{OCH}_3$), группы с кратными связями ($-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, NO_2) и ауксохромы, для которых поглощение зависит от pH ($-\text{NH}_2$ и $-\text{OH}$).

Таблица 8

Полосы поглощения в УФ-спектрах некоторых производных бензола

Соединение	Структура	λ_{max} , nm	ϵ	$\log \epsilon$
Бензол		184	60000	4,8
		204	7900	3,9
		256	200	2,3
Толуол		208	8000	3,9
		261	300	2,5
Хлорбензол		216	8000	3,9
		265	240	2,4
Анизол		220	8000	3,9
		272	1500	3,2
Стирол		244	12000	4,1
		282	450	2,7
Ацетофенон		244	12600	4,1
		280	1600	3,2
Нитробензол		251	12600	4,0
		280	1600	3,0
		330	130	2,1
Анилин		230	8000	3,9
		281	1500	3,2
Катион анилина		203	8000	3,9
		254	160	2,2
Фенол		211	6300	3,8
		270	1500	3,2
Феноксид анион		235	9500	4,0
		287	2500	3,4

Полярность растворителя может влиять на характеристики поглощения, в особенности на положение, поскольку полярность молекулы обычно изменяется, когда электрон перемещается с одной орбитали на другую. Растворитель может смещать длинноволновый максимум карбонильных соединений на 20 нм.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Большинство атомных ядер имеет угловой момент p (ядерный спин). Вращение заряженного ядра, эквивалентное круговому электрическому току, создает магнитное поле, направленное по оси вращения и характеризующееся магнитным моментом. Магнитный момент μ и спин ядра взаимосвязаны:

$$\mu = \gamma p = \gamma (I \cdot h/2\pi), \quad (5)$$

где γ – коэффициент пропорциональности, характеризующий данный тип ядра (гиромагнитное отношение);

h – постоянная Планка;

I – ядерное спиновое квантовое число.

I может принимать значения 0, 1/2, 1, 3/2, 2 и т. д.

В зависимости от того, какие значения принимает спиновое квантовое число, ядра можно разбить на 3 группы.

1. Ядра с четным числом протонов и четным числом нейтронов не имеют спина ($I = 0$), магнитный момент их также равен нулю. Такие ядра (например: ^{12}C , ^{16}O , ^{32}S) не обладают магнитными свойствами и не активны в ЯМР.
2. Ядра с нечетным числом нейтронов и нечетным или четным числом протонов имеют $I = 1/2$. Магнитный момент этих ядер не равен нулю, и для них наблюдается ядерный магнитный резонанс (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N , ^{31}P) (табл. 9).
3. Ядра с четным числом нейтронов и нечетным числом протонов характеризуются целочисленными значениями спинного квантового числа ($I = 1, 2, \dots$). Они имеют как магнитный момент, так и электрический квадруполь. Эти ядра трудно наблюдать в ЯМР, поскольку они дают широкие полосы (^2H , ^{14}N).

Магнитный момент подчиняется правилам квантования: ядро может занимать относительно внешнего однородного магнитного поля с напряженностью B_0 любую из $(2I+1)$ ориентаций, определяемых магнитным квантовым числом m . Магнитное квантовое число может принимать значения $I, I-1, \dots, -I+1, -I$. Каждой ориентации ядра соответствует определенное значение (уровень) энергии.

Расстояние между соседними уровнями одно и то же и равно $\mu B_0/I$.

Свойства атомных ядер некоторых элементов

Изотоп	I	γ [rad/Ts]	μ	Распространение изотопа
^1H	1/2	26,752	2,793	99,985
$^2\text{H(D)}$	1	4,107	0,857	0,010
^{11}B	3/2	8,584	2,688	80,4
^{13}C	1/2	6,728	0,702	1,10
^{14}N	1	1,934	0,404	99,634
^{15}N	1/2	-2,712	0,283	0,366
^{19}F	1/2	25,182	2,627	100,0

Ядра, которые представляют наибольший интерес для химиков-органиков, имеют спин $I = 1/2$ (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{15}N). В однородном и постоянном магнитном поле такие ядра могут находиться в двух энергетических состояниях, ориентируясь по полю ($m = +1/2$) или против него ($m = -1/2$). Расстояние между этими уровнями зависит от величины магнитного момента ядра, напряженности приложенного магнитного поля и определяется соотношением:

$$\Delta E = 2\mu B_0 = \gamma \hbar = \gamma(h/2\pi)B_0. \quad (6)$$

Поскольку переориентация спина равнозначна переходу с одного уровня на другой, то энергия при этом поглощается или выделяется в виде кванта электромагнитного излучения $h\nu$:

$$\Delta E = h\nu = \gamma(h/2\pi)B_0, \quad (7)$$

Тогда

$$\nu = (\gamma/2\pi)B_0. \quad (8)$$

В этих переходах заключается основной смысл явления ядерного магнитного резонанса, для наблюдения которого необходимо воздействовать на ядро переменным магнитным полем B_0 с частотой ν , удовлетворяющей условию резонанса (уравнение 8).

При обычной температуре заселенность основного уровня с $m = +1/2$ несколько выше, чем уровня с $m = -1/2$, однако величина этой разности очень мала. Это связано с тем, что энергия теплового движения значительно выше, чем разность уровней, описываемая уравнением (3). Разность уровней не превышает 10^{-5} от общего числа магнитных ядер. При поглощении энергии радиочастотного диапазона происходит выравнивание заселенностей обоих уровней. Необходимо, чтобы система магнитных ядер возвращалась к равновесному

состоянию, иначе заселенности уровней будут одинаковыми и поглощение излучения станет невозможным. Возвращение ядер в исходное состояние происходит за счет двух основных процессов: *спин-спиновой* и *спин-решеточной релаксации*. В первом случае потери энергии и переход осуществляется за счет ее перераспределения в спиновой системе, а во втором – за счет передачи энергии возбужденных ядер молекулярной решетке. Именно этот тип релаксации обеспечивает возможность наблюдения сигналов в спектре ЯМР.

Основными параметрами спектров ЯМР являются химический сдвиг (δ) и спин-спиновое взаимодействие.

Химический сдвиг

В реальной молекуле атомные ядра окружены электронами и другими ядрами, поэтому эффективное магнитное поле $B_{\text{эфф}}$ в месте расположения ядра не будет совпадать с B_0 . Электроны, циркулирующие в молекуле, под влиянием внешнего магнитного поля, порождают собственное магнитное поле, противоположное приложенному внешнему магнитному полю. Таким образом, локальное поле на ядре оказывается меньше приложенного.

Этот эффект соответствует магнитному экранированию ядра, которое понижает B_0 на величину σB_0 . Индуцированное магнитное поле тем сильнее, чем сильнее внешнее поле B_0 :

$$B_{\text{инд}} = \sigma B_0, \quad (9)$$

где σ – коэффициент пропорциональности, называемый константой экранирования.

В результате магнитного экранирования необходимо повысить внешнее поле, чтобы условие резонанса выполнялось при данной частоте.

Напряженность магнитного поля в месте расположения магнитных ядер, имеющих одинаковое электронное окружение, можно выразить уравнением:

$$B_{\text{эфф}} = B_0 - \sigma B_0 = B_0 (1 - \sigma). \quad (10)$$

Условие резонанса для этих ядер будет выглядеть следующим образом:

$$\nu_0 = (\gamma/2\pi) \cdot (1 - \sigma) B_0. \quad (11)$$

Поскольку частота и напряженность магнитного поля взаимосвязаны $\nu = f(B_0)$, невозможно установить абсолютную шкалу в значениях ν или B_0 . Положение сигнала определяется по отношению к стандартному соединению. Для спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C таким соединением является тетраметилсилан (TMS, $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$). Тогда выражения для химического сдвига в единицах напряженности будут выглядеть:

$$\Delta B = B(X) - B(\text{TMS}). \quad (12)$$

И аналогично в единицах частоты:

$$\Delta \nu = \nu(X) - \nu(\text{TMS}) = \gamma / 2\pi \Delta B. \quad (13)$$

Для химического сдвига была введена безразмерная величина, которая определяется следующим образом:

$$\Delta(X) = 10^6 \Delta \nu / \nu, \quad (14)$$

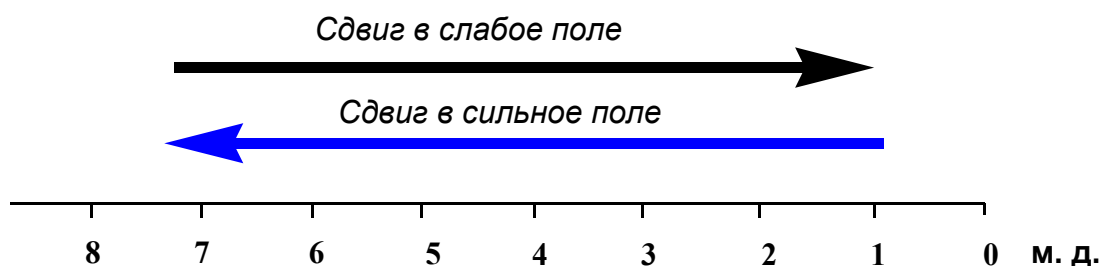
где ν – рабочая частота используемого спектрометра;

δ – безразмерная величина, не зависящая от рабочей частоты прибора или напряженности магнитного поля. Поскольку величина $\Delta \nu$ очень мала, в выражение (14) введен был коэффициент 10^6 и δ выражается в миллионных долях (м. д.)

Принято считать, что σ всегда положительная величина и для локального магнитного поля на ядре всегда справедливо соотношение:

$$B_{\text{лок}} < B_0. \quad (15)$$

Все ядра экранированы, и поэтому их сигнал наблюдается в более сильном поле, чем для изолированного протона. Принято говорить, что сигналы более экранированных ядер находятся в более сильном поле, и наоборот:



Изменение химического сдвига в зависимости от электронного окружения очень важно при определении структуры органического соединения. В различных молекулах или в пределах одной молекулы однотипные ядра (например, протоны) могут иметь различные

константы экранирования и, следовательно, различные условия резонанса. Значение σ , определяющее химический сдвиг, является суммой диамагнитной и парамагнитной компонент индуцированного движения электронов:

$$\sigma = \sigma_{\text{диа}} + \sigma_{\text{пара}} + \sigma'. \quad (16)$$

Диамагнитный член $\sigma_{\text{диа}}$ соответствует эффекту поля, направленному противоположно индуцировавшему его внешнему полю в электронах, окружающих ядро. Парамагнитный член $\sigma_{\text{пара}}$ соответствует возбуждению p -электронов во внешнем поле. Поскольку ядро водорода имеет только s -орбитали, то для протона наибольшее влияние оказывает $\sigma_{\text{диа}}$. Для более тяжелых ядер (например, ^{13}C) парамагнитный эффект доминирует. Влияние соседних групп, которые могут увеличивать или уменьшать магнитное поле вблизи ядра, включено в величину σ' .

Спин-спиновое взаимодействие

Наблюдаемые в спектрах ЯМР сигналы часто представлены несколькими линиями. В зависимости от количества компонентов в каждом сигнале их называют синглетом, дублетом, триплетом и т. д. Причиной проявления тонкой структуры в спектрах ЯМР является взаимодействие с соседними ядрами того же типа (гомоядерное взаимодействие) или другого типа (гетероядерное взаимодействие). Величина взаимодействия определяется константой спин-спинового взаимодействия J . Энергия спин-спинового взаимодействия, следовательно, и константа спин-спинового взаимодействия в противоположность химическому сдвигу не зависят от напряженности внешнего магнитного поля. Поэтому константы выражаются в единицах частоты – в герцах (Гц).

Для ядер со спиновым квантовым числом $I = 1/2$ мультиплетность сигнала равна $n+1$, где n число ядер в соседней группе.

Если имеется другая соседняя группа, протоны которой отличаются по химическому сдвигу от протонов первой, ее влияние на мультиплетность следует рассматривать отдельно. При этом последовательность, в которой рассматриваются эффекты протонов соседних групп, не имеет значения. Так, если ядро H_M имеет две химически различных группы H_A и H_X , то сигнал H_M будет расщепляться в дублет дублетов. Триплет будет наблюдаться в том случае, если слу-

чажно атомы окажутся эквиваленты и константы их спин-спинового взаимодействия равны.

Расстояния между линиями мультиплетов в герцах соответствуют константам спин-спинового взаимодействия между этими ядрами.

Относительные интенсивности внутри мультиплетов соответствуют коэффициентам биномиального ряда. Эти коэффициенты можно определить из треугольника Паскаля (рис. 5).

n	n + 1	относительная интенсивность линий	
0	1	1	синглет
1	2	1 : 1	дублет
2	3	1 : 2 : 1	триплет
3	4	1 : 3 : 3 : 1	квартет
4	5	1 : 4 : 6 : 4 : 1	квинтет
5	6	1 : 5 : 10 : 10 : 5 : 1	секстет

Рис. 5. Треугольник Паскаля

Величина спин-спинового взаимодействия обычно уменьшается при возрастании числа связей, разделяющих взаимодействующие ядра.

ЯМР на ядрах ^1H

ЯМР ^1H спектр – это график зависимости резонансной частоты (химического сдвига) от интенсивности абсорбции образца (рис. 6).

Для спектров ЯМР ^1H интенсивность сигнала (которая может быть измерена как площадь под кривой) пропорциональна числу резонирующих ядер. Поэтому спектроскопия ЯМР – это и количественный метод.

В экранировании ядра ^1H могут принимать участие:

- 1) собственные электроны данного атома;
- 2) электроны соседних групп;
- 3) магнитные моменты (вторичные поля);
- 4) электрические поля;
- 5) эффекты Ван-дер-Ваальса.

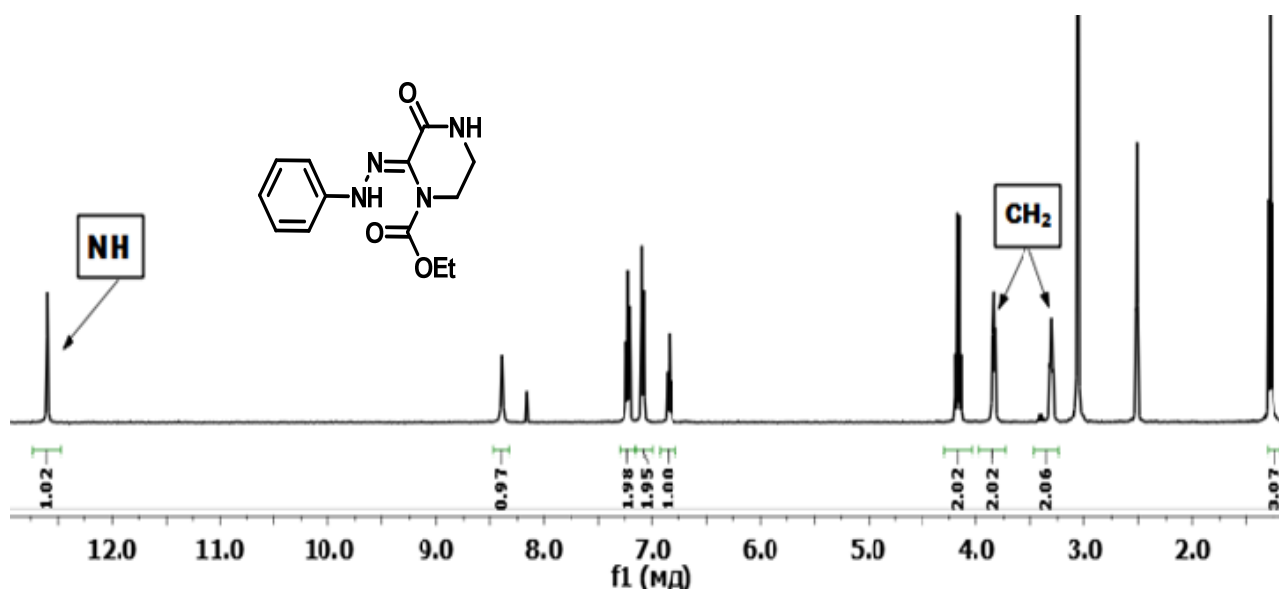


Рис. 6. Спектр ЯМР ^1H этил-2-(2-фенилгидразоно)-3-оксо-пиперазин-1-карбоксилата (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$)

Механизмы воздействия заместителей и соседних атомов на химический сдвиг заключаются в том, что они оказывают влияние на $\sigma_{\text{диа(лок)}}$, так как изменяют электронную плотность на протоне. Если имеющиеся в молекуле индуктивные эффекты понижают электронную плотность на $1s$ -орбитали атома водорода, наблюдается дезэкранирование.

В органических соединениях протоны обычно напрямую не связаны непосредственно с электроотрицательными элементами. Влияние таких элементов передается по углеродному скелету соединения и изменяет зарядовую плотность на соседнем атоме углерода. Электроноакцепторные заместители ($-\text{OH}$, $-\text{OCOR}$, $-\text{OR}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$), связанные с соседним алифатическим атомом углерода вызывают сдвиг сигнала в слабое поле на 2–4 м. д. Если α -атом углерода связан с sp^2 -гибридизованным атомом углерода (карбонильная группа, олефиновый фрагмент, ароматический цикл), то будет наблюдаться смещение сигнала в слабое поле на 1–2 м. д.

Циркуляции электронов, индуцируемые внешним полем B_0 в соседних атомах и группах порождают магнитные моменты (вторичные поля), которые изменяют локальное поле $B_{\text{лок}}$ на протоне. Среди кратных связей особенно сильной магнитной анизотропией обладают двойные связи ($\text{C}=\text{C}$ и $\text{C}=\text{O}$), тройные связи ($\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$). Следует отметить, что эффект анизотропии зависит от того, в какой области пространства расположены протоны.

Кроме того, необходимо учесть электрические поля, возникающие в полярных молекулах и вандерваальсовы эффекты (стерические эффекты). Так, в молекулах с сильно полярными группировками под влиянием электрического дипольного момента могут происходить изменения плотности при искажении электрических сил зарядового облака связи С–Н. Деформация электронного облака может быть связана с эффектом Ван-дер-Ваальса, который возникает при сильном пространственном взаимодействии между двумя протонами, а также протоном и соседней группой. Понижение сферической симметрии электронного распределения вызывает увеличение парамагнитного вклада в эффект экранирования, который приводит к смещению сигнала в более слабое поле.

Важным фактом строения, влияющим на химический сдвиг, является различие в гибридизации атомов, с которым связан водород. Для атомов водорода, связанных с атомом углерода в sp^3 -гибридизации резонансные сигналы расположены в ограниченной области от 0–2 м. д., в том случае, если эти протоны не связаны с электроноакцепторными заместителями и не имеют рядом кратных связей (табл. 10).

В самом сильном поле 0–1 м.д. расположены сигналы протонов циклопропила. Большинство метильных групп, связанных с sp^3 -гибридизованным атомом углерода дают резонансный сигнал около 1 м. д.

Атомы водорода метиленовых групп, связанных с атомами углерода в sp^3 -гибридизации дают резонансный сигнал в более слабом поле 1,2–1,4 м. д.

Резонансный сигнал метинового атома водорода имеет резонансный сигнал в области 1,4–1,7 м. д.

Таблица 10

Химические сдвиги в спектрах протонного резонанса
некоторых органических молекул

Соединение	δ , м. д.
Тетраметилсилан	0
CH ₃ -группа, связанная с sp^3 -гибридизованным атомом углерода	0,8–1,2
CH ₂ -группа, связанная с sp^3 -гибридизованным атомом углерода	1,2–1,8
Протоны ацетилена	2,0–3,5
Олефиновые протоны	5,0–8,0

Соединение	δ , м. д.
Ароматические или гетероциклические протоны	6,0–9,0
Протоны СНО	9,0–10,0
CH ₄	0,23
CH ₃ Cl	3,05
CH ₂ Cl ₂	5,33
CHCl ₃	7,27
CH ₃ CH ₃	0,86
CH ₂ =CH ₂	5,25
Бензол	7,26
CH ₃ CHO	2,20(CH ₃), 9,80 (-CHO)

Величина спин-спинового взаимодействия уменьшается при увеличении количества связей, разделяющих взаимодействующие протоны. Количество связей между протонами положено в основу классификации констант спин-спинового взаимодействия (табл. 11).

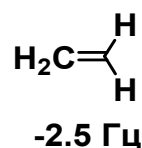
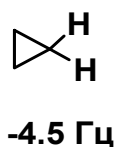
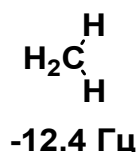
Таблица 11

Классификация констант спин-спинового взаимодействия

Прямая константа	Геминальная константа	Вицинальная константа	Дальняя константа
Н-Н	Н-CH₂-Н	Н-CH₂-CH₂-Н	Н-(CH₂)₃-Н
276 Гц	12,4 Гц	8,0 Гц	<1 Гц

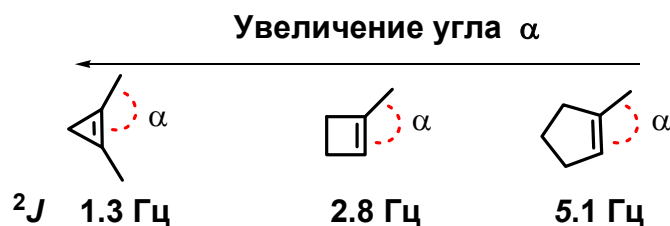
О прямой протон-протонной КССВ можно говорить лишь в случае молекулы водорода. Эту константу нельзя наблюдать экспериментально из-за совпадения химических сдвигов этих протонов, но ее можно вычислить.

Геминальные константы составляют группу самых больших протон-протонных констант, значения которых лежат в диапазоне от –20 до +40 Гц. Величина $^2J_{\text{HH}}$ определяется прежде всего гибридизацией атома углерода, с которым связаны взаимодействующие протоны. Геминальная константа увеличивается при увеличении s-характера гибридной орбитали:

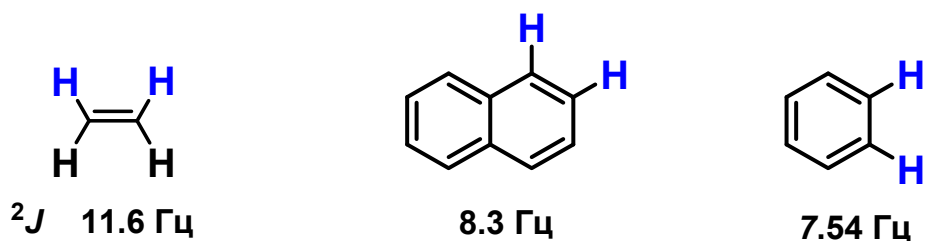


Наиболее обширны сведения о вицинальных константах спин-спинового взаимодействия и об их взаимосвязи с химическим строением. В соответствии с теоретическими расчетами было показано, что величина 3J , знак которой всегда положителен, в основном определяется четырьмя факторами.

1. Валентными углами ϕ между рассматриваемыми С-Н связями. Увеличение валентного угла сопровождается уменьшением вицинальной константы спин-спинового взаимодействия.



2. Длиной связи между атомами углерода. Увеличение длины связи приводит к уменьшению константы спин-спинового взаимодействия (3J):



3. Электроотрицательностью заместителя R в фрагменте Н-С-С-Н. При введении электроотрицательного заместителя к фрагменту Н-С-С-Н наблюдается уменьшение вицинальной константы как в насыщенных, так и в ненасыщенных системах.

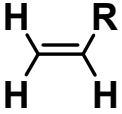
4. Двугранностью угла ϕ . Зависимость величины вицинальной константы от двугранного угла количественно установлена Карплусом и выражается уравнениями:

$$^3J = 8,5 \cos^2 \phi - 0,28 \text{ для } 0^\circ \leq \phi \leq 90^\circ,$$

$$^3J = 9,5 \cos^2 \phi - 0,28 \text{ для } 90^\circ \leq \phi \leq 180^\circ,$$

$$^3J (\phi = 180^\circ) \text{ всегда больше, чем } ^3J (\phi = 0^\circ).$$

Поэтому вицинальное взаимодействие используется для анализа пространственных конформаций молекул органических соединений. Например, в олефиновых системах спин-спиновое взаимодействие между *транс*-протонами всегда выше, чем между *цис*-протонами.

	R	$^3J(Z)$	$^3J(E)$
	H	11.6	19.1
	Ph	11.5	18.6
	OMe	11.5	18.6
	F	11.5	18.6

Зависимость от двугранного угла нашла свое отражение в различии *транс*- и *гош*-констант для 1,2-замещенных этанов: $^3J_{\text{гош}} < ^3J_{\text{транс}}$.

В кресловидной конформации циклогексана взаимодействие между двумя аксиальными протонами больше, чем между двумя экваториальными или экваториальным и аксиальным: $J_{\text{aa}} > J_{\text{ea}} \approx J_{\text{ee}}$.

Эта закономерность используется как важный критерий в конформационном анализе производных циклогексана и сахаров.

Спектроскопия ЯМР ^{13}C

Спектроскопия ЯМР ^{13}C стала стандартным методом, доступным в химической лаборатории несколько позже, чем спектроскопия ЯМР на ядрах ^1H .

Химические сдвиги ядер ^{13}C в органических молекулах занимают область около 250 м. д., однако, если рассматривать крайние значения в высоком поле для тетраиодметана и в слабом поле для карбониевых ионов, эта область расширяется до 650 м. д.

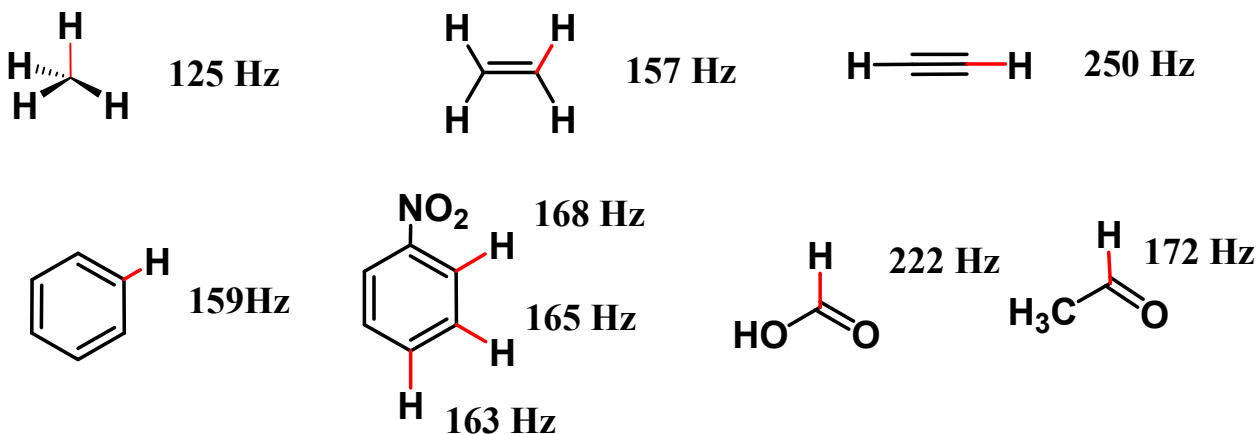
Как и в протонном резонансе, δ -шкалу химических сдвигов ^{13}C можно разделить на подобласти резонансных сигналов алифатических, олефиновых и ацетиленовых углеводородов.

Атомы углерода карбонильных групп дезэкранированы наиболее сильно, и их сигналы образуют отдельную область в самом слабом поле.

Как и для других тяжелых ядер, химические сдвиги ^{13}C в основном определяются изменениями $\sigma_{\text{пара}}$ и в значительно меньшей степени $\sigma_{\text{диа}}$. Эффекты соседних групп имеют лишь малое значение. В первую очередь на положение сигнала в ЯМР ^{13}C оказывает влияние гибридизация атома углерода. Сигнал атома углерода в sp^3 -гибридизации находится в более сильном поле, чем в sp^2 - и sp -гибридизации.

Существуют три важные группы констант спин-спинового взаимодействия в спектроскопии ЯМР ^{13}C : ^{13}C , ^{13}C ; ^{13}C , ^1H ; ^{13}C , X, где X = ^{19}F , ^{31}P .

$^1J(\text{C},\text{H})$ является очень важной характеристикой для структурной интерпретации. Пределы ее изменения составляют 320–100 Гц:



Константа спин-спинового взаимодействия между ядрами ^{13}C , ^1H очень чувствительна к природе углерод-углеродной связи, соединяющей взаимодействующие ядра (увеличивается с увеличением кратности связи).

Геминальные и вицинальные константы спин-спинового взаимодействия ^{13}C , ^1H меньше, чем прямые константы примерно в 20 раз. Поэтому их труднее определить.

Пределы изменения вицинальных констант $^2J_{\text{CH}}$ лежат в области от 5 до 60 Гц.

Для упрощения процедуры интерпретации спектров ^{13}C ЯМР используются различные режимы измерения спектров ^{13}C .

1. Режим широкополосной развязки (^1H *broadband decoupling*). Для того, чтобы полностью удалить все ^{13}C , ^1H взаимодействия, используется сильное облучение, которое покрывает всю область протонных химических сдвигов.
2. Внерезонансная развязка. Различие между сигналами CH_3 , CH_2 , CH групп и четвертичным атомом углерода может быть установлено с помощью метода внерезонансной развязки (*off resonance decoupling*).

Для внерезонансной развязки используется частота облучения, имеющая значения близкие, но не равные резонансной частоте сигналов.

Такое подавление ведет к уменьшению количества взаимодействий, до такой степени, что регистрируются только прямые $^1J(\text{C},\text{H})$

взаимодействия. В спектре фиксируются квартет, триплет, дублет и синглет для четвертичного атома углерода (рис. 7).

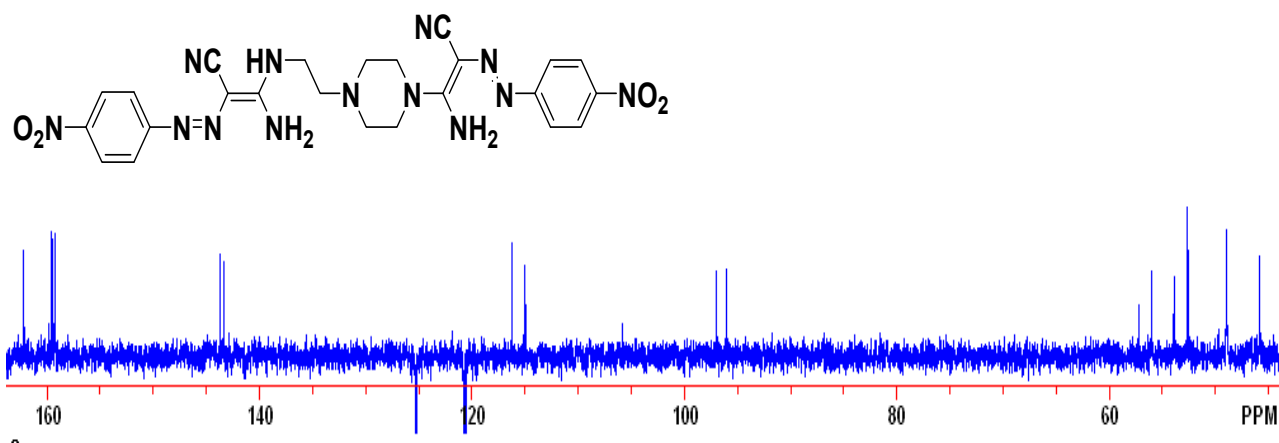


Рис. 7. Спектр ЯМР ^{13}C бис (гидразоноамидина)

Классификация режимов DEPT:

- DEPT 135 – представляет подспектры CH_3 , CH_2 и CH групп;
- DEPT 90 – спектр, в котором определяются только CH сигналы;
- DEPT 45 – спектр, в котором детектируются сигналы атомов углерода, имеющих протон или протоны;
- DEPTQ – модифицированный DEPT режим, показывающий сигналы четвертичных атомов углерода.

Спектроскопия ЯМР ^{19}F

Относительная чувствительность ядра ^{19}F ниже, чем ядра ^1H . Несмотря на сходство между спектроскопией ЯМР ^1H и ^{19}F , в спектральных параметрах этих ядер имеются существенные отличия.

Протонные химические сдвиги обычно ограничиваются областью в 10 м. д., а резонансные сигналы ядер фтора занимают много больший диапазон, примерно в 500 м. д.

Причина столь больших значений хим. сдвигов заключается в большом *парамагнитном* вкладе в константу экранирования.

Атомы более тяжелых элементов имеют низколежащие орбитали.

Напротив, диамагнитные вклады в константу экранирования ядер фтора малы (1 %). Эффекты соседних групп, так сильно проявляющиеся в спектре ЯМР ^1H , например эффект магнитной анизотропии, практически не играют роли в определении химического сдвига ядер фтора.

В качестве внутреннего стандарта при измерениях химических сдвигов ^{19}F широко применяют CFCl_3 . Кроме того, используются

и другие эталонные соединения и *нет единообразия* с преимущественным использованием какого-либо одного эталонного соединения.

Наибольшее влияние на химический сдвиг резонанса ядер ^{19}F оказывает пространственный эффект, приводящий к дезэкранированию ядер.

Кроме больших химических сдвигов, спектры ЯМР ^{19}F характеризуются и сильным спин-спиновым взаимодействием: $^{19}\text{F}, ^{19}\text{F}$; $^{19}\text{F}, ^1\text{H}$; $^{19}\text{F}, ^{13}\text{C}$. Спин-спиновое взаимодействие на ядрах ^{19}F часто приводит к увеличению количества линий в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C .

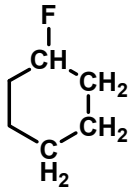
Подобно тому, как химические сдвиги фтора больше протонных химических сдвигов, КССВ ядер фтора также больше соответствующих констант спин-спинового взаимодействия между протонами (табл. 12).

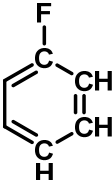
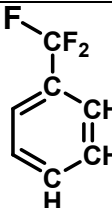
Самые большие значения среди КССВ $^{19}\text{F}, ^{19}\text{F}$ имеют геминальные константы. Они достигают 300 Гц. Общее правило, применимое для протонных КССВ в насыщенных системах, согласно которому величина КССВ уменьшается при увеличении числа связей между взаимодействующими ядрами, неприменимо для взаимодействия $^{19}\text{F}, ^{19}\text{F}$. КССВ через 4 связи часто в 10 раз превышают КССВ через 3 связи.

КССВ $^1\text{H}, ^{19}\text{F}$ во многом аналогичны взаимодействию между ядрами атомов $^{19}\text{F}, ^{19}\text{F}$. Геминальные константы $^1\text{H}, ^{19}\text{F}$ по величине меньше, чем $^{19}\text{F}, ^{19}\text{F}$ и составляют обычно 50–10 Гц. $^{13}\text{C}, ^{19}\text{F}$ взаимодействия отличаются большими величинами по сравнению со взаимодействиями между ядрами атомов ^{13}C и ^1H . Прямые константы имеют значения от 150–400 Гц.

Таблица 12

Константы спин-спинового взаимодействия $^nJ(\text{C}, \text{F})$ в Гц

Соединение	$^1J(\text{C}, \text{F})$	$^2J(\text{C}, \text{F})$	$^3J(\text{C}, \text{F})$	$^4J(\text{C}, \text{F})$
$\text{F}-\text{CF}_3$	162			
$\text{F}-\text{CFH}_2$	235			
$\text{F}-\text{CF}_2\text{H}$	274			
$\text{F}-\text{CF}_3$	259			
	171	19	5	

Соединение	$^1J(\text{C},\text{F})$	$^2J(\text{C},\text{F})$	$^3J(\text{C},\text{F})$	$^4J(\text{C},\text{F})$
	245	21	8	3
	272	32	4	1

Многие спектры ^{19}F можно трактовать с использованием правил первого порядка.

В первой части учебного пособия «Основы научного исследования» рассмотрены некоторые вопросы методологии научного исследования, работы с химической литературой и информационными системами, применения ретросинтетического анализа при планировании синтеза сложных соединений, а также основы спектроскопических методов, используемых для доказательства структуры органических соединений. Изложенный в пособии материал будет полезен для самостоятельной подготовки студентов к практическим занятиям по курсам «Основы научного исследования» и «Современные физико-химические методы исследования органических веществ», при выполнении УИРС, при сдаче зачета или экзамена.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Браун Д. Спектроскопия органических веществ / Д. Браун, А. Флойд, М. Сейнзбери. М. : Мир, 1992. 526 с.
2. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР / Х. Гюнтер. М. : Мир, 1984. 480 с.
3. Дероум Э. Современные методы ЯМР для химических исследований / Э. Дероум. М. : Мир, 1992. 401 с.
4. Дядченко В. П. Планирование многостадийных синтезов / В. П. Дядченко, А. Н. Андресюк, Е. К. Белоглазкина, Г. П. Брусова. Методическая разработка для студентов. М. : Издательство МГУ, 2003.
5. Ершов Б. А. Спектроскопия ЯМР в органической химии / Б. А. Ершов. СПб. : Изд-во СПбГУ, 1998. 264 с.
6. Пентин Ю. А. Основы молекулярной спектроскопии / Ю. А. Пентин, Г. М. Курамшина. М. : Мир, 2008. 234 с.
7. Преч Э. Определение строения органических соединений / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. М. : Мир, 2006. 182 с.
8. Смит В. А. Органический синтез. Наука и искусство / В. Смит, А. Бочков, Р. Кейпл. М. : Мир, 2001. 573 с.
9. Смит В. А. Основы современного органического синтеза / В. А. Смит, А. Д. Дильман. М. : БИНОМ Лаборатория знаний, 2009. 570 с.
10. Титце Л. Препаративная органическая химия / Л. Титце, Т. Айхер. М. : Мир, 1999. 526 с.
11. Corey E. Science / E. J. Corey, W. T. Wipke. 1969, p. 178.
12. Field L. D. Organic Structures from Spectra / L. D. Field, S. Sternhell, J. R. Kalman. L. : John Wiley and Sons Ltd., England, 2009, 453 p.
13. Hesse M. / Spectroscopic Methods in Organic Chemistry / M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh. 2th Eddition. Stuttgart: Thieme, 2008, 453 p.
14. Silverstain R. M. Spectrometric identification of organic compounds / Silverstain R. M. Webster F. X., Kiemle D. J. L. : John Willey & Sons Inc. 2005, 502 p.

Учебное издание

Бакулев Василий Алексеевич
Бельская Наталия Павловна
Берсенева Вера Сергеевна

ОСНОВЫ НАУЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Редактор *О. В. Климова*

Корректор *О. В. Климова*

Компьютерная верстка *Е. В. Суховой*

Подписано в печать 11.03.2014. Формат 60×90 1/16.
Бумага писчая. Плоская печать. Усл. печ. л. 4,0.
Уч.-изд. л. 2,12. Тираж 50 экз. Заказ № 98.

Издательство Уральского университета
Редакционно-издательский отдел ИПЦ УрФУ
620049, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 5
Тел.: + 7 (343) 375-48-25, 375-46-85, 374-19-41
E-mail: rio@urfu.ru

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ
620075, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4
Тел. + 7 (343) 350-56-64, 350-90-13
Факс + 7 (343) 358-93-06
E-mail: press-urfu@mail.ru

Для заметок

Для заметок

